

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 08 355.3

**Anmeldetag:** 27. Februar 2003

**Anmelder/Inhaber:** Aventis Pharma Deutschland GmbH,  
Frankfurt am Main/DE

**Bezeichnung:** Aryl-cycloalkyl substituierte Alkansäurederivate,  
Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Anwendung  
als Arzneimittel

**IPC:** C 07 D, A 61 K, A 61 P

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 24. Juli 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Ebert".

Ebert



substituiert sein können durch: Phenyl, (C1-C6)-Alkonyl oder NR10R11 und Phenyl wiederum durch (C1-C6)-Alkoy, F oder CF3;

R7 und R9 zusammen Pyrrolidin oder Piperidin, falls n = 0;

R6 und R7 zusammen (C3-C6)-Cycloalkyl;

Z O;

H, (C1-C6)-Alkyl;

H, (C1-C6)-Alkyl, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkinyl, Benzyl, CO-(C1-C6)-Alkyl, CO-Phenyl, C(O)-O-(C1-C6)-Alkyl, SO2-(C1-C6)-Alkyl, SO2-(C1-C6)-Alkyl-SO2-(C1-C6)-alkyl, SO2-Phenyl, wobei Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann durch (C1-C6)-Alkyl, (C1-C6)-Alkoxy, F, Cl.

(C1-C6)-Alkyl;

(C1-C6)-Alkyl-Phenyl, (C1-C6)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

25 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkandyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkendyl, wobei in den Cycloalkandyl- oder Cycloalkendylringen ein Kohlenstoffatom durch Sauerstoffatom ersetzt sein kann; (C1-C6)-Alkyl, wobei in der Alkandiygruppe das C1-Kohlenstoffatom durch Sauerstoffatom ersetzt ist.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I,

worin bedeuten

5	Ring A	Cyclohexan-1,3-diy					
10	R1	H, F, Br, CF3, OCF3, (C1-C6)-Alkyl, O-(C1-C6)-Alkyl;					
15	R2	H;					
20	R3	H, CF3, (C1-C6)-Alkyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, Phenyl; CH <sub>3</sub> , falls o = 1;					
25	n	0 oder 1;					
30	Y1	CO, CH <sub>2</sub> , Bindung;					
35	Y2	CH <sub>2</sub> , O, S, SO, SO <sub>2</sub> , NR <sub>9</sub> ;					
40	R4	H;					
45	R5	H;					
50	R6	H, (C1-C6)-Alkyl;					

R7 H, (C1-C6)-Alkyl, (C1-C6)-Alkoxy, Cyclohexyl, Phenyl, wobei Alkyl und Alkoxy gegebenenfalls substituiert sein können durch: Phenyl, (C1-C6)-Alkoxy oder NR10R11 und Phenyl wiederum durch (C1-C6)-Alky, Foder CF3 ;

R7 und R9 zusammen Pyrrolidin, falls n = 0;

10 Z O;

R8 H, (C1-C6)-Alkyl;

R9 H, (C1-C6)-Alkyl, Benzyl, CO-(C1-C6)-Alkyl, CO-Phenyl, C(O)-O-(C1-C6)-Alkyl, SO2-(C1-C4)-Alkyl, SO2-(C1-C4)-Alkyl-SO2-(C1-C4)-alkyl, SO2-Toly;

R10 (C1-C6)-Alkyl;

20 R11 (C1-C6)-Alkyl-Phenyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

25 Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.  
Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5 , R6, R7, R8, R9, R10 und  
30 R11 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

R7 H, (C1-C6)-Alkyl, (C1-C6)-Alkoxy, Cyclohexyl, Phenyl, wobei Alkyl und Alkoxy gegebenenfalls substituiert sein können durch: Phenyl, (C1-C6)-Alkoxy oder NR10R11 und Phenyl wiederum durch (C1-C6)-Alky, Foder CF3 ;

R7 und R9 zusammen Pyrrolidin, falls n = 0;

10 Z O;

R8 H, (C1-C6)-Alkyl;

R9 H, (C1-C6)-Alkyl, Benzyl, CO-(C1-C6)-Alkyl, CO-Phenyl, C(O)-O-(C1-C6)-Alkyl, SO2-(C1-C4)-Alkyl, SO2-(C1-C4)-Alkyl-SO2-(C1-C4)-alkyl, SO2-Toly;

R10 (C1-C6)-Alkyl;

20 R11 (C1-C6)-Alkyl-Phenyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

25 Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.  
Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5 , R6, R7, R8, R9, R10 und  
30 R11 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs-bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

25 Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßigen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßigen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können *in vivo* zu einer erfindungsgemäßigen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßigen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe



Formen. Alle polymorphen Formen der erfundungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert,

beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfundungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise durch tablettert der Verbindung in freier Fließender Form, wie beispielsweise

der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

- 5 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intraveneöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignete Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat,
- 10 15 Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.
- Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulat; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettert der Verbindung in freier Fließender Form, wie beispielsweise



einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, in einem Verdünnern und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inertnen Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravensös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhältene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfundungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol

oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

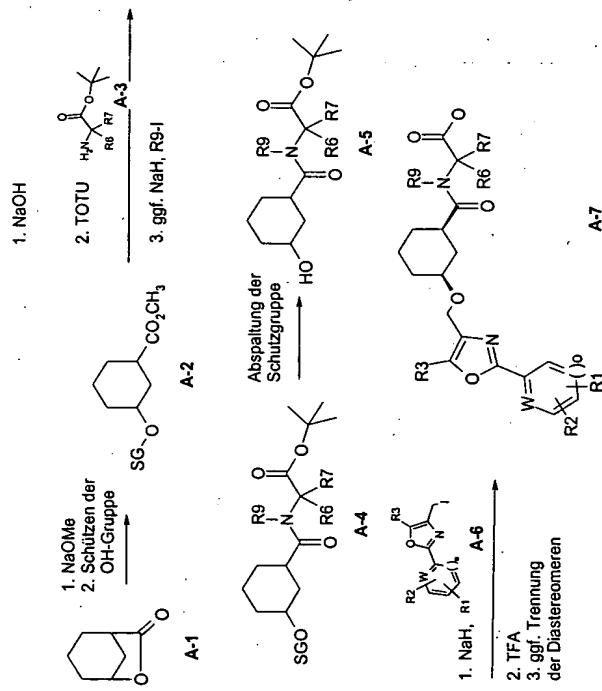
Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6):318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Ionophorese freigesetzt werden.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravensös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhältene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfundungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel I können entsprechend den folgenden Reaktionsschemata erhalten werden:

Verfahren A:



5

Die Verbindung A-1 wird bei Raumtemperatur in Methanol mit Natriummethanolat gerichtet. Nach Aufarbeitung wird das Produkt an der Hydroxylgruppe geschützt (SG = Schutzgruppe), beispielsweise durch Umsetzen mit tert-Butyldiphenylsilylchlorid und Imidazol in Dimethylformamid bei Raumtemperatur oder mit Methoxymethylchlorid, Ethyldiisopropylamin in Dichlormethan. Dabei wird die Verbindung A-2 erhalten.

Die Verbindung A-2 wird in Isopropanol mit Natriumhydroxid 1 Stunde bei 60 °C gerichtet und aufgearbeitet. Die so erhaltenen Carbonsäure wird in Dimethylformamid mit dem tert-Butylester einer  $\alpha$ -Aminosäure der allgemeinen Formel A-3, worin R6 und R7 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, oder mit Hydroxybenzotriazol, Diisopropylethylamin und O-[Cyan(ethoxycarbonyl)methyl]enamino]-1,1,3,3-tetramethyluronium-



tetrafluoroborat (TOTU) zum Produkt der allgemeinen Formel A-4, worin R9 = H ist, umgesetzt. In einigen Beispielen wird das Kupplungsprodukt mit Natriumhydrid und einem Alkyliod der allgemeinen Formel R9-I, wobei R9 die oben beschriebene Bedeutung hat – außer R9 = H – zur Verbindung der allgemeinen Formel A-4 umgesetzt.

5 Formel A-4 umgesetzt.

Die Verbindung A-4 wird nun zur Verbindung A-5 O-entschützt, beispielsweise mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran im Falle der tert-Butyldiphenylsilylschutzgruppe oder mit konzentrierter Salzsäure in Tetrahydrofuran im Falle der Methoxymethylschutzgruppe.

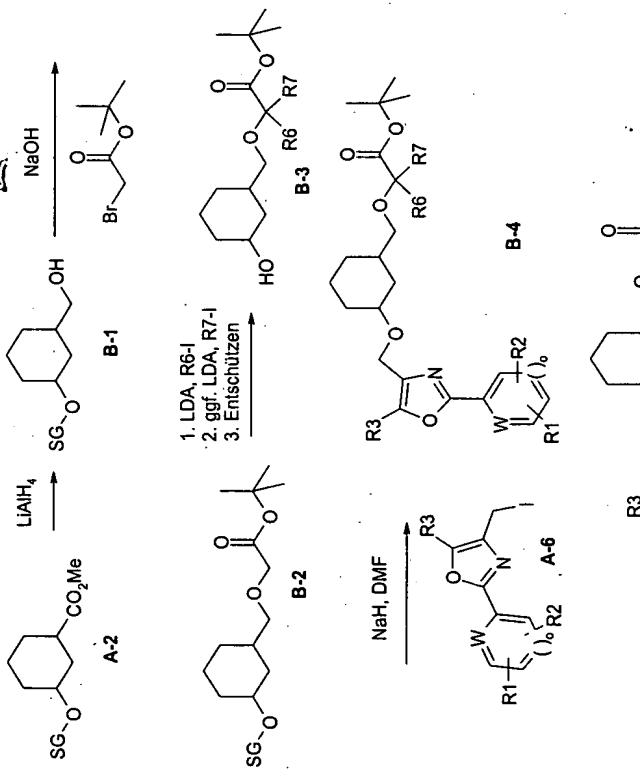
Die Verbindung der allgemeinen Formel A-5 wird mit Natriumhydrid und der Verbindung der allgemeinen Formel A-6, worin R1, R2, R3 und W die oben beschriebenen Bedeutungen haben, in Dimethylformamid umgesetzt. Das Produkt wird mehrere Stunden in Trifluoressigsäure gerichtet, und anschließend werden, falls notwendig die Diastereomeren per préparativer HPLC getrennt. Dabei wird die Verbindung der allgemeinen Formel A-7 erhalten.

Nach diesem Verfahren können die Beispiele 1 bis 30 synthetisiert werden.

Verfahren B:

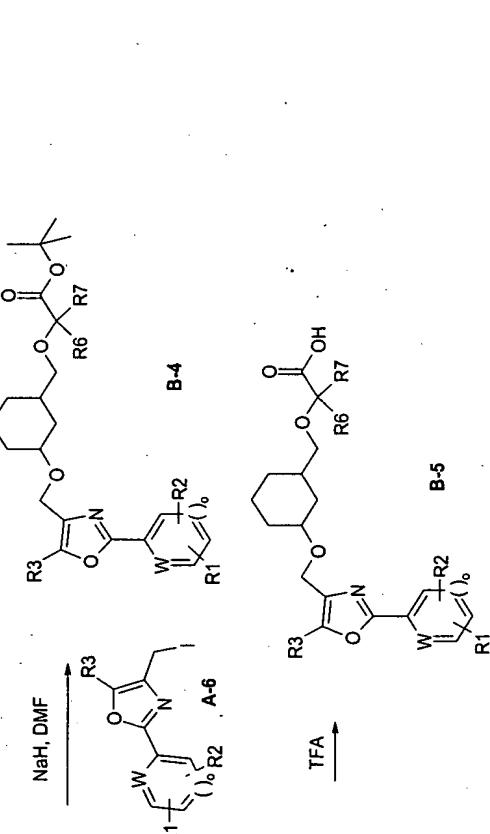
10 Die Verbindung A-1 wird in Isopropanol mit Natriumhydroxid 1 Stunde bei 60 °C gerichtet. Nach Aufarbeitung wird das Produkt an der Hydroxylgruppe geschützt (SG = Schutzgruppe), beispielsweise durch Umsetzen mit tert-Butyldiphenylsilylchlorid und Imidazol in Dimethylformamid bei Raumtemperatur oder mit Methoxymethylchlorid, Ethyldiisopropylamin in Dichlormethan. Dabei wird die Verbindung A-2 erhalten.

15 Die Verbindung A-2 wird mit Natriumhydroxid 1 Stunde bei 60 °C gerichtet und aufgearbeitet. Die so erhaltenen Carbonsäure wird in Dimethylformamid mit dem tert-Butylester einer  $\alpha$ -Aminosäure der allgemeinen Formel A-3, worin R6 und R7 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, oder mit Hydroxybenzotriazol, Diisopropylethylamin und O-[Cyan(ethoxycarbonyl)methyl]enamino]-1,1,3,3-tetramethyluronium-



allgemeinen Formel R7-I, worin R7 die oben beschriebene Bedeutung hat, umgesetzt. Die Schutzgruppe wird abgespalten, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel B-3 erhalten wird.

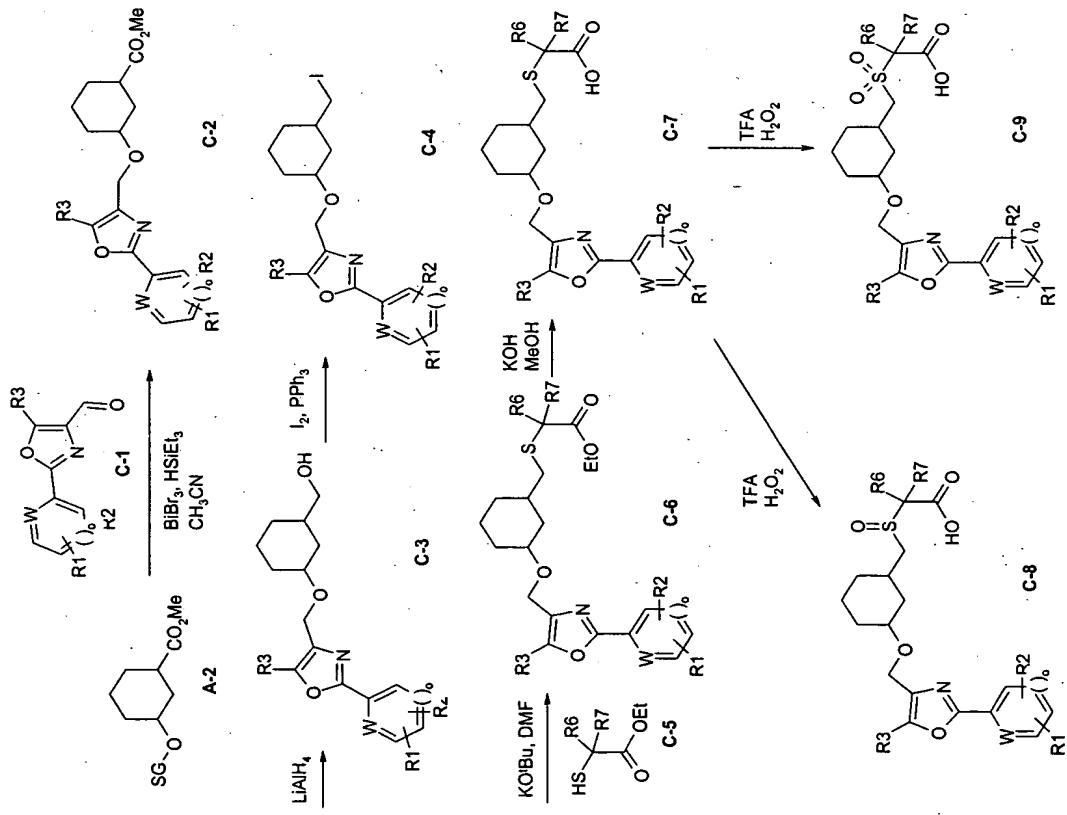
- Die Verbindung B-3 wird in Methyl-tert-butylether oder Dimethylformamid mit Natriumhydrid und der Verbindung A-6 (siehe Verfahren A), worin R1, R2, R3 und W die oben beschriebenen Bedeutungen haben, zur Verbindung B-4 umgesetzt. Das Produkt B-4 wird mehrere Stunden in Trifluoressigsäure gerührt. Dabei wird die Verbindung der allgemeinen Formel B-5 erhalten.
- Nach diesem Verfahren können die Beispiele 31 bis 51 synthetisiert werden.



Die Verbindung A-2 (siehe Verfahren A) wird in Diethylether mit Lithiumaluminiumhydrid zur Verbindung B-1 reduziert. Die Verbindung B-1 wird in einem Zweiphasensystem aus Toluol und 50%-iger Natriumhydroxidlösung bei 10 °C mit Bromessigsäure-tert-butylester und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat zur Verbindung B-2 umgesetzt.

Die Verbindung B-2 wird in Tetrahydrofuran mit Lithiumdiisopropylamid und einem Alkyliodid der allgemeinen Formel R6-I, worin R6 die oben beschriebene Bedeutung hat, umgesetzt. In einigen Beispielen wird die so erhaltene Verbindung in Tetrahydrofuran mit Lithiumdiisopropylamid und einem weiteren Alkyliodid der

Verfahren C:



Die Verbindung A-2, wobei SG = tert-Butyldimethylsilyl ist, wird mit Wismuttribromid, Triethylsilan und einer Verbindung der allgemeinen Formel C1,

worin R1, R2, W und R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, in Acetonitril bei Raumtemperatur zur Verbindung C-2 umgesetzt.

Die Verbindung C-2 wird mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether zur Verbindung C-3 reduziert. Die Verbindung C-3 wird mit Triphenylphosphin und Iod in Toluol bei Raumtemperatur zur Verbindung C-4 umgesetzt.

Die Verbindung C-4 wird mit der Verbindung der allgemeinen Formel C-5, wobei R6 und R7 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, zur Verbindung C-6 umgesetzt. Der Ester wird gespalten, indem die Verbindung C-6 mehrere Stunden in einer Mischung aus Methanol und konzentrierter Kalilauge gerührt wird. Dabei wird die Verbindung C-7 erhalten.

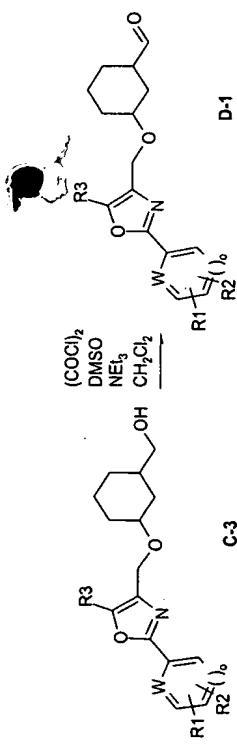
In einigen Beispielen wird die Verbindung C-7 mit einem Äquivalent Wasserstoffperoxid in Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur zur Verbindung der allgemeinen Formel C-8, worin R1, R2, R3, R6, W und R7 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, oxidiert.

In einigen Beispielen wird die Verbindung C-7 mit drei Äquivalenten Wasserstoffperoxid in Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur zur Verbindung der allgemeinen Formel C-9, worin R1, R2, R3, R6, W und R7 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, oxidiert.

Nach diesem Verfahren können die Beispiele 52 bis 71 synthetisiert werden.

Verfahren D:

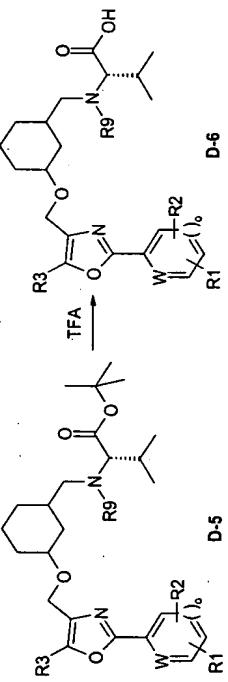
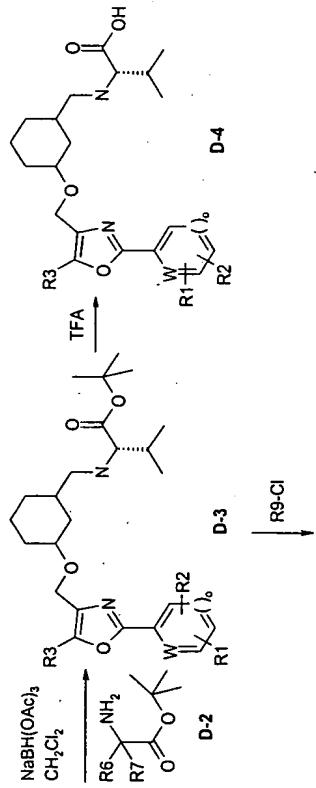
20



Verbindung D-5 umgesetzt. Die Verbindung D-5 wird durch mehrstündigem Röhren in Trifluoressigsäure zur Verbindung D-6 umgesetzt.

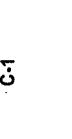
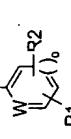
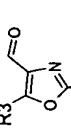
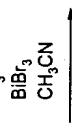
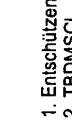
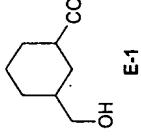
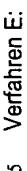
Nach diesem Verfahren können die Beispiele 72 bis 78 synthetisiert werden.

Nach diesem Verfahren können die Beispiele 72 bis 78 synthetisiert werden.



Die Verbindung C-3 (s. Verfahren C) wird mit Oxalychlorid, Triethylamin und Dimethylsulfoxid in Dichlormethan bei  $-78^{\circ}\text{C}$  zum Aldehyd D-1 oxidiert. Dieser wird mit Natriumtriaacetoxaborhydrid und der Verbindung der allgemeinen Form D-2, wobei, R6 und R7 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, zur Verbindung D-3 umgesetzt.

Die Verbindung D-3 wird durch mehrstündiges Röhren in Trifluoressigsäure zur Verbindung D-4 umgesetzt.



In einigen Beispielen wird die Verbindung D-3 mit Acylchloriden, Sulfonylchloriden oder Chlorameisensäureestern der allgemeinen Formel R9-Ct, wobei R9 die oben beschriebene Bedeutung hat, in Dichlormethan in Gegenwart von Pyridin zur



Die Verbindung E1 wird an der Hydroxylgruppe mit einer geeigneten Schutzgruppe geschützt, beispielsweise mit der Methoxymethylschutzgruppe. Anschließend wird die Carboxylgruppe mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether zur Verbindung E-2 umgesetzt. Diese wird mit Bromessigsäure-tert-butylester und 5 Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in einem Zweiphasensystem Toluol / 50%-ige Natronlauge zur Verbindung E-3 umgesetzt.

Die Verbindung E-3 wird entschützt (beispielsweise mit konzentrierter Salzsäure in Tetrahydrofuran im Falle der Methoxymethylschutzgruppe) und anschließend mit tert-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol in Dimethylformamid zur Verbindung E-4 umgesetzt.

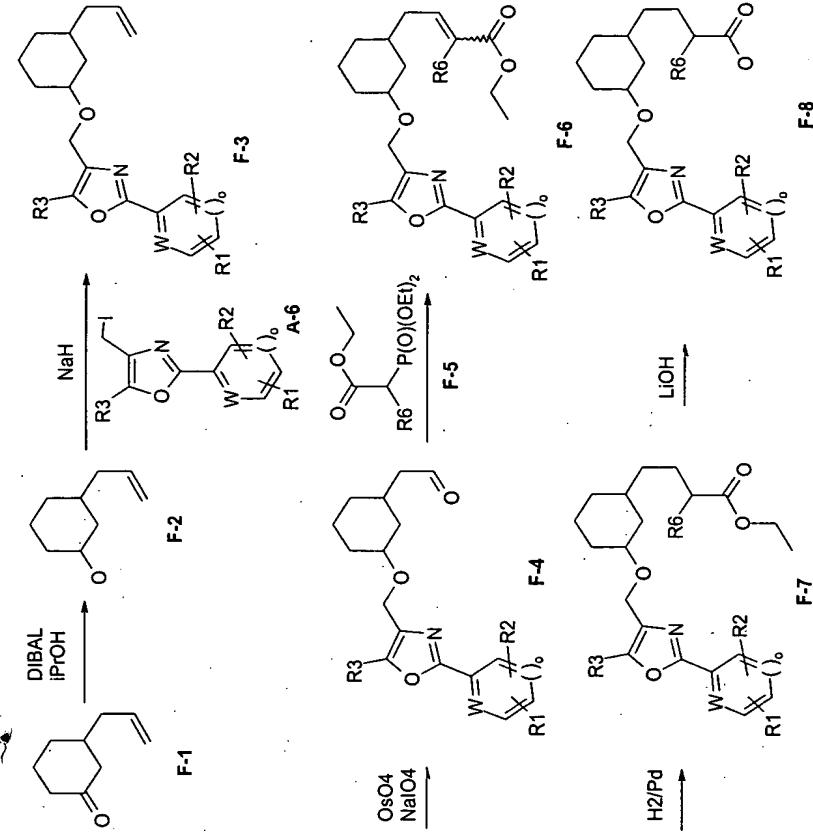
Die Verbindung E-4 wird mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei 0°C deprotoniert und mit einem Alkyliodid der allgemeinen Formel R6-I, wobei R6 die oben beschriebene Bedeutung hat, umgesetzt. Anschließend wird die entstandene Verbindung mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei 0°C deprotoniert und mit einem Alkyliodid der allgemeinen Formel R7-I, wobei R7 die oben beschriebene Bedeutung hat, zur Verbindung E-5 umgesetzt.

Die Verbindung E-5 wird mit Wismuttribromid, Triethylsilan und der Verbindung C-1 (siehe Verfahren C) in Acetonitril bei Raumtemperatur zur Verbindung E-6 umgesetzt.

20 Die Verbindung E-6 wird durch Rühren in Trifluoressigsäure zur Verbindung E-7 umgesetzt.

Nach diesem Verfahren können die Beispiele 79 und 80 synthetisiert werden.

Verfahren F:



- Die Verbindung F-1 wird mit Diisobutylaluminiumhydrid und Isopropanol in Diethylether zur Verbindung F-2 reduziert. Diese wird mit der Verbindung der allgemeinen Formel A-6 und Natriumhydrid in Dimethylformamid zur Verbindung F-3 umgesetzt.
- 5 Die Verbindung F-3 wird mit Osmiumtetroxid und Natriumperiodat in Diethylether zum Aldehyd F-4 umgesetzt. Diese Verbindung wird in einer Horner-Emmons-Wadsworth-Reaktion mit einem Triethylphosphonoessigsäureester der 10 allgemeinen Formel F-5, worin R6 die oben beschriebene Bedeutung hat, zur Verbindung F-6 umgesetzt.

- Die Verbindung F-3 wird mit Osmiumtetroxid und Natriumperiodat in Diethylether zum Aldehyd F-4 umgesetzt. Diese Verbindung wird in einer Horner-Emmons-Wadsworth-Reaktion mit einem Triethylphosphonoessigsäureester der 10 allgemeinen Formel F-5, worin R6 die oben beschriebene Bedeutung hat, zur Verbindung F-6 umgesetzt.

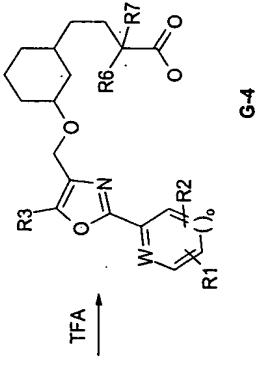
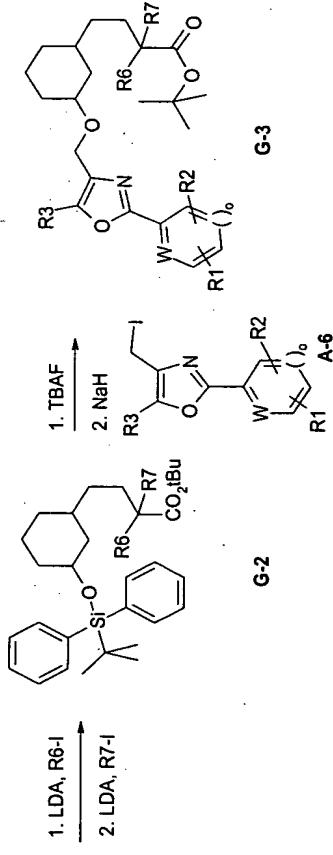
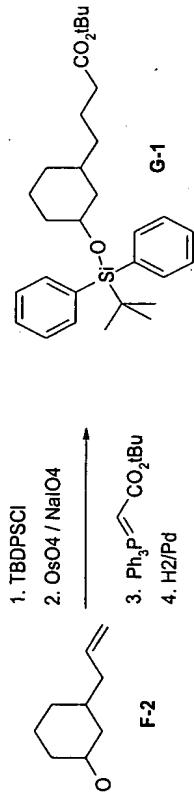
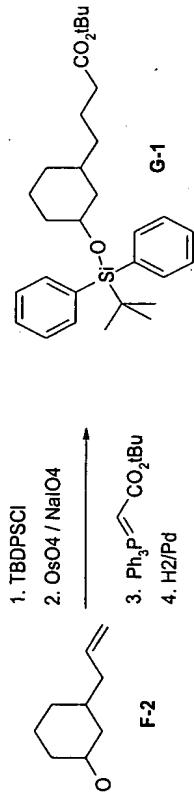


Die Verbindung F-6 wird mit Wasserstoff an Palladium/Kohle zur Verbindung F-7 hydriert, und anschließend wird der Ester mit Lithiumhydrid zur Säure F-8 verseift.

Nach diesem Verfahren können die Beispiele 81 bis 84 synthetisiert werden.

5

Verfahren G:



Triphenylphosphoranylideneessigsäure-tert-butylester und nButyllithium in einer Wittig-Reaktion umgesetzt und anschließend mit Wasserstoff an Palladium/Kohle zur Verbindung G-1 hydriert.

Die Verbindung G-1 wird mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei 0°C deprotoniert und mit einem Alkyliodid der allgemeinen Formel R6-I, wobei R6 die oben beschriebene Bedeutung hat, umgesetzt. Anschließend wird die entstandene Verbindung mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei 0°C deprotoniert und mit einem Alkyliodid der allgemeinen Formel R7-I, wobei R7 die oben beschriebene Bedeutung hat, zur Verbindung G-2 umgesetzt.

5 Die Verbindung G-2 wird zur Entschützung mit Tetrabutylammoniumfluorid in

Tetrahydrofuran umgesetzt. Anschließend wird der so erhaltene Alkohol mit

Natriumhydrid und der Verbindung A-6 in Dimethylformamid zur Verbindung G-3

umgesetzt.

10 Die Verbindung G-3 wird zur Entschützung mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran umgesetzt. Anschließend wird der so erhaltene Alkohol mit Natriumhydrid und der Verbindung A-6 in Dimethylformamid zur Verbindung G-4

umgesetzt.

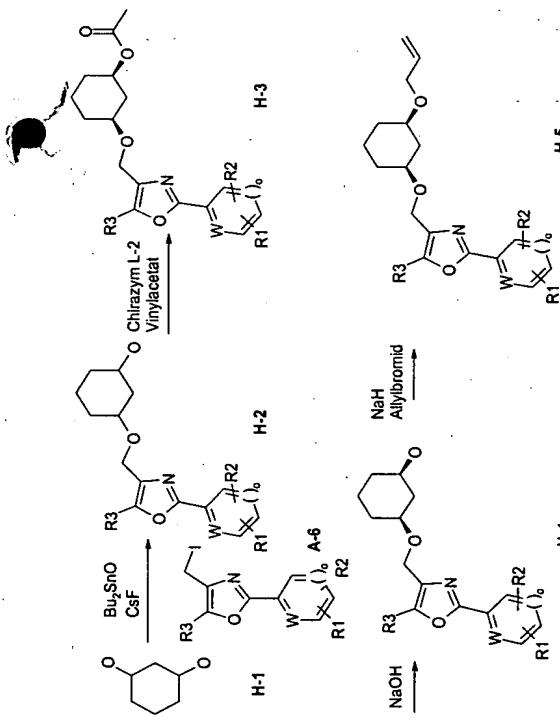
15 Der tert-Butylester wird gespalten, indem die Verbindung G-3 in Trifluoressigsäure umgehende Stunden gerüht wird, wobei die Verbindung G-4 erhalten wird.

Nach diesem Verfahren wurden die Beispiele 85 bis 92 synthetisiert.

Verfahren H:

Die Verbindung F-2 wird mit tert-Butyldiphenylsilylchlorid und Imidazol als Base in Dimethylformamid umgesetzt, aufgearbeitet und dann mit Osmiumtetroxid und Natriumperiodat in Diethylether umgesetzt. Die so erhaltene Verbindung wird mit

10



Chirazym L-2 in Vinylacetat in das enantiomerenangereichertes Acetat H-3 überführt. Das Acetat H-3 wird mit Natriumhydroxid in Methanol zum Alkohol H-4 umgesetzt.

Die Verbindung H-4 wird mit Natriumpjorid in Dimethylformamid bei Raumtemperatur zur Verbindung H-5 umgesetzt.

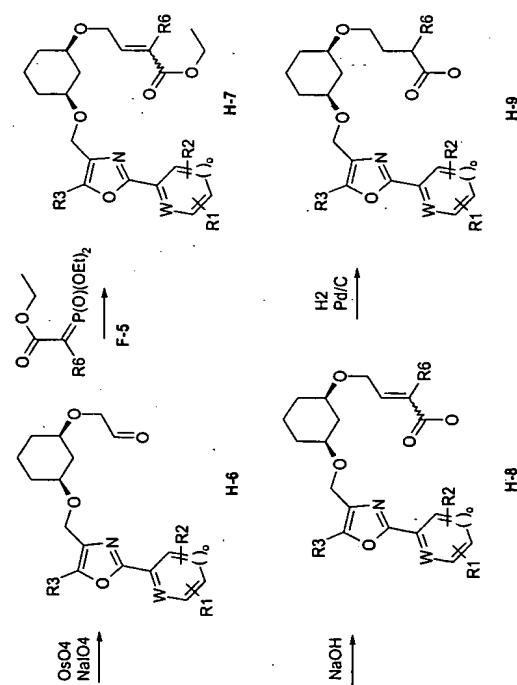
Die Verbindung H-5 wird mit Osmiumtetroxid und Natriumperiodat in Diethylether zur Verbindung H-6 umgesetzt. Diese wird in einer Horner-Ermons-Wadsworth-Reaktion mit Natriumhydrid und der Verbindung F-5 zur Verbindung H-7 umgesetzt.

Die Verbindung H-7 wird zur freien Säure verseift, indem sie mehrere Stunden bei Raumtemperatur mit Natriumhydroxid in Methanol gerührt wird. Die dabei erhaltenen Verbindung H-8 wird mit Wasserstoff an Palladium/Kohle zur Verbindung H-9 hydriert.

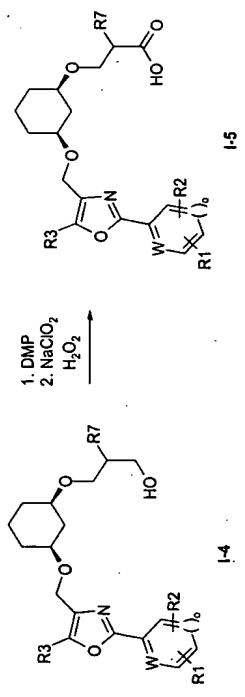
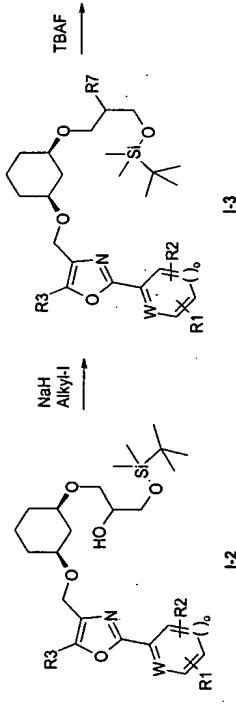
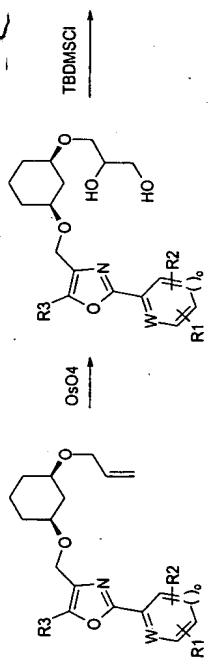
Nach diesem Verfahren können die Beispiele 93 bis 96 synthetisiert werden.

15

Verfahren I:



Die Verbindung H-1 wird mit Dibutylzinnoxid in Toluol unter Rückfluss am Wasserauscheider gekocht. Nach Zugabe von Dimethylformamid, Cäsiumfluorid und der Verbindung A-6 (siehe Verfahren A) wird die Suspension bei Raumtemperatur gerührt. Dabei wird die Verbindung H-2 erhalten. Diese wird mit



Die Verbindung H-5 wird mit Osmiumtetroxid, 1,5-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) und N-Methylmorpholin-N-oxid zur Verbindung I-1 dihydroxyliert. Anschließend wird die primäre Hydroxylgruppe als tert-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol geschützt, indem die Verbindung I-1 mit tert-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol als Base in Dimethylformamid bei Raumtemperatur gerührt wird. Anschließend wird die Verbindung I-2 mit Natriumhydrid und einem Alkyliod zur Verbindung I-3, worin R7 die oben beschriebene Bedeutung hat, umgesetzt. Die Silylschutzgruppe wird mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran abgespalten, wobei die Verbindung I-4 erhalten wird.

Die Verbindung I-4 wird mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) in Dichlormethan mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt, aufgearbeitet und anschließend mit 1,5-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) und N-Methylmorpholin-N-oxide zur Verbindung I-5 umgesetzt.

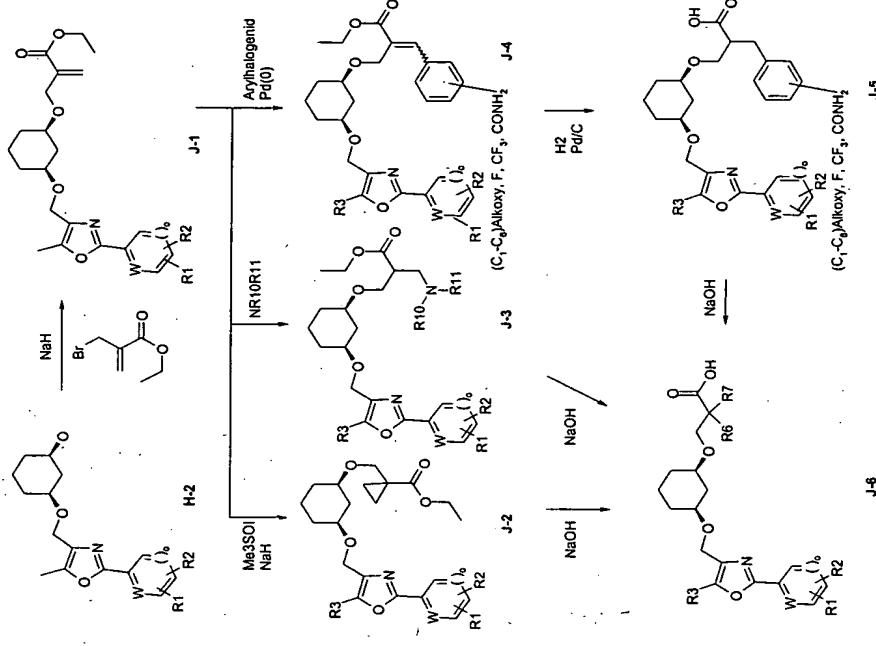
Die Verbindung I-5 wird mit NaOH in Dimethylformamid bei 0°C zur Verbindung I-6 umgesetzt. Die Verbindung I-6 wird mit Natriumhydrid und 2-Brommethylacrylsäureethylester in Dimethylformamid bei 0°C zur Verbindung I-7 umgesetzt.



mit Natriumchlorit und Wasserstoffperoxid in Acetonitril zur Verbindung I-5 umgesetzt.

Nach diesem Verfahren können die Beispiele 97 und 98 synthetisiert werden.

### 5 Verfahren J:

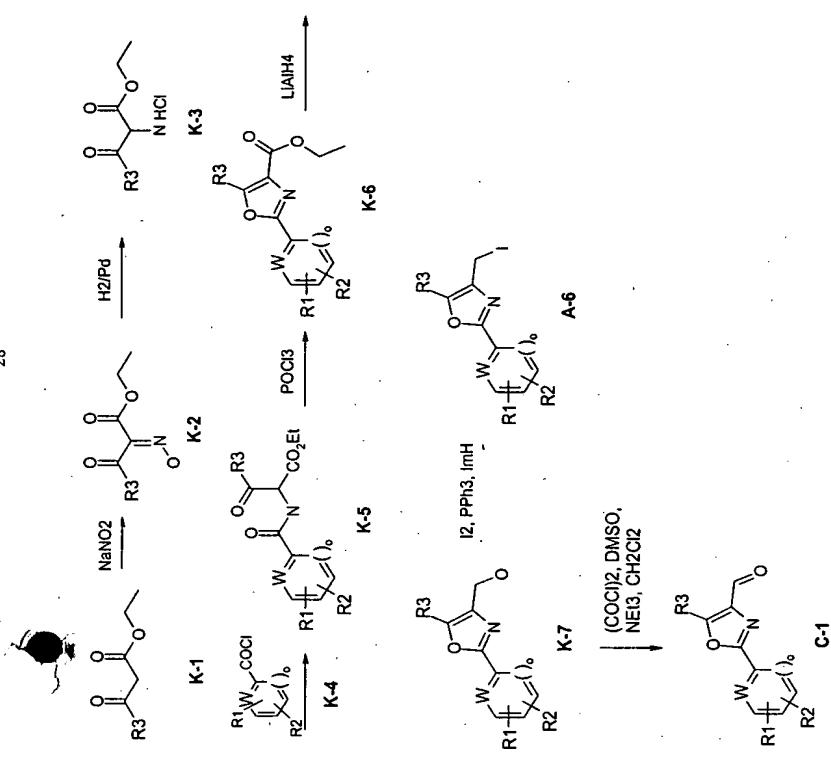


Die Verbindung H-2 wird mit Natriumhydrid und 2-Brommethylacrylsäureethylester in Dimethylformamid bei 0°C zur Verbindung J-1 umgesetzt.

- Die Verbindung J-1 wird nun entweder mit Trimethylsulfoniumiodid und  
Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid zur Verbindung J-2, oder mit einem sekundären  
Amin NR10R11, worin R10 und R11 die oben beschriebenen Bedeutungen haben,  
zur Verbindung J-3 oder mit einem Arylhalogenid und einem Palladium(0)-  
Katalysator in einer Heck-Reaktion zur Verbindung J-4 umgesetzt. Die Verbindung  
J-4 wird dann mit Wasserstoff an Palladium auf Kohle zur Verbindung J-5 hydriert.
- Die Verbindungen J-2, J-3 und J-5 werden mit Natriumhydroxid zu Verbindungen  
der allgemeinen Formel J-6 umgesetzt, wobei R6 und R7 die oben beschriebenen  
Bedeutungen haben.
- Nach diesem Verfahren können die Beispiele 99 bis 103 synthetisiert werden.

Verfahren K:

Dieses Verfahren dient zur Synthese des Bausteins A-6, worin R1, R2, W und R3  
die oben genannten Bedeutungen haben.



Der Ester K-1, worin R3 die oben genannte Bedeutung hat, wird mit Natriumnitrit und Salzsäure zum Oxim K-2 umgesetzt, welches durch Hydrierung mit Wasserstoff an Palladium/Kohle zum Amin K-3 reduziert wird.

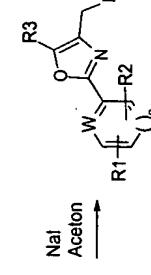
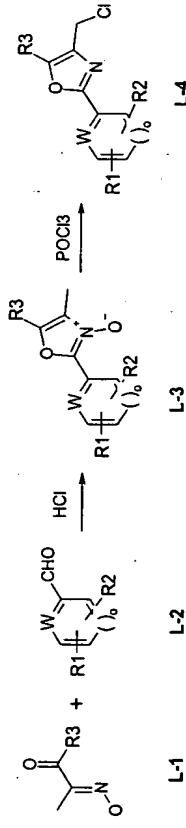
- 5 Die Verbindung K-3 wird mit Säurechloriden der allgemeinen Formel K-4, worin R1, W und R2 die oben genannten Bedeutungen haben, und Base (beispielsweise Triethylamin) zur Verbindung K-5 umgesetzt.
- 10 Die Verbindung K-5 wird durch Erhitzen in Phosphorylchlorid zur Verbindung K-6 umgesetzt.

- 10 Der Ester K-6 wird mit Lithiumaluminimumhydrid in Diethylether zum Alkohol K-7 reduziert. Dieser wird mit Iod, Imidazol (ImH) und Triphenylphosphin in das Iodid A-6 überführt.

Alternativ wird die Verbindung K-7 mit Oxalylichlorid, Dimethylsulfoxid und Triethylamin in Dichlormethan bei -78°C zum Aldehyd C-1 oxidiert.

#### Verfahren L:

- 5 Dieses Verfahren dient zur Synthese des Bausteins A-6, wobei R1, R2, W und R3 die oben genannten Bedeutungen haben.



A-6

- Die Verbindung L-1 wird mit dem Aldehyd L-2, wobei R1, R2, W und R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, in Ethanol mit Chlornassersäure zur Verbindung L-3 umgesetzt.

Die Verbindung L-3 wird in Phosphorylchlorid zum Sieden erhitzt, wobei die Verbindung L-4 erhalten wird. Diese wird mit Natriumiodid in Aceton zum Sieden erhitzt. Dabei erhält man die Verbindung A-6.

15

Andere Verbindungen können entsprechend den oben genannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindung der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen aus. Sie beeinflussen den Fett- und Zuckersstoffwechsel positiv, sie senken insbesondere den Triglyceridspiegel und sind zur Prävention und Behandlung von Typ II Diabetes und Arteriosklerose geeignet.

5 Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise eine günstige Wirkung auf Stoffwechselstörungen haben und die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antidiposita,

10 blutdrucksenkenden Wirkstoffen und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

Als weitere pharmakologisch wirksame Substanzen sind insbesondere geeignet:

- 15 Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

20 Die Verbindungen der Formel I zeigen eine günstige Wirkung auf Stoffwechselstörungen, wie z.B. Lipoproteinfractionen, Triglyceride, Cholesterin und Blutzucker. Sie können mit anderen Wirkstoffen, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

25 Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Anionen, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO



99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antihyperlipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmittelleimnaahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht.
- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.
- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.
- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.
- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.
- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.
- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.
- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.
- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.
- 30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.



Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. Cl-I-027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 10 Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenen Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglyrol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CARaUnter-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.-Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558). NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure [4-[(4-aminoquinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl]-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)). CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocoptin,  $\beta$ 3-Agonisten ( $\beta$ 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2-(3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoroessigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Sertonin-und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-

- benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzoyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isouquinoline-2-carboxylic acid tert-butylester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884)
- 5 enkoppeinende Protein 2-oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881),
- 10 DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR $\beta$ -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin;  
 siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Frühbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

- Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties &Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main) verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.
- 10 Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.
- 15

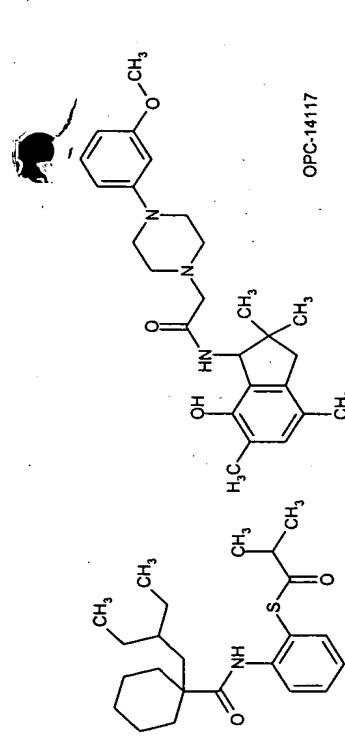
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamine oder Amphetamine.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

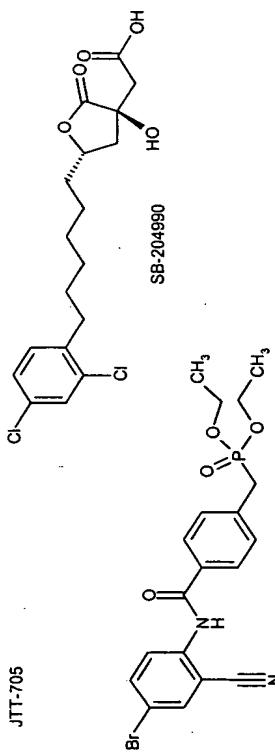
Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

20 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

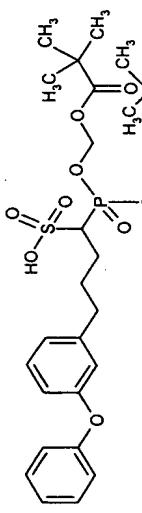
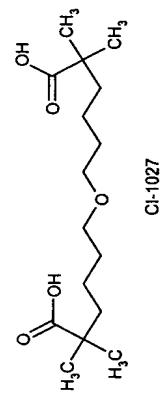
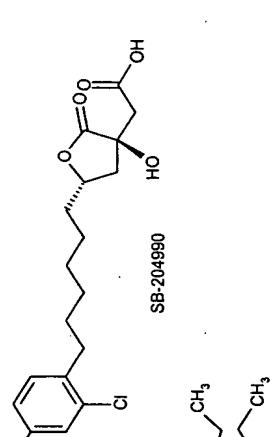
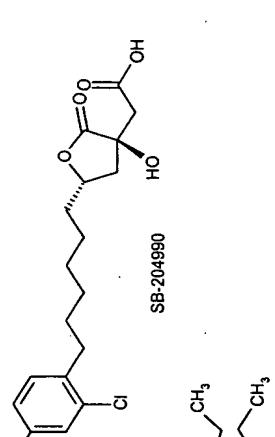
Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/



NO-1886



BMS-188494



Diese Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren pharmazeutischen Zusammensetzungen als PPAR-Liganden-Rezeptor-Binder. Die erfindungsgemäßen PPAR-Liganden-Rezeptor-Binder eignen sich als Agonisten oder Antagonisten des PPAR-Rezeptors.

- 5 Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) können in die drei Subtypen PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$  und PPAR $\gamma$  unterteilt werden. Diese werden von verschiedenen Genen codiert (Motojima, Cell Structure and Function, 18:267-277, 1993). Darüber hinaus gibt es zwei Isotope von PPAR $\gamma$ , PPAR $\gamma_1$  und  $\gamma_2$ . Diese beiden Proteine unterscheiden sich in 30 NH<sub>2</sub>-terminalen Aminosäuren und sind das Ergebnis eines alternativen Einsatzes von Promotoren und einer differenziellen mRNA-Spleißeung (Vidal-Puig, Jiminez, Linan, Lowell, Hamann, Hu, Spiegelman, Flier, Moller, J. Clin. Invest., 97:2553-2561, 1996).
- 10 Bei PPAR-modulierten biologischen Prozessen handelt es sich um solche Prozesse, die von Rezeptoren oder Kombinationen von Rezeptoren moduliert werden, die auf die in diesem Patent beschriebenen PPAR-Rezeptor-Liganden ansprechen. Diese Prozesse umfassen beispielsweise den Plasmalipidtransport und den Fettsäurekatabolismus, die Regulierung von Insulinempfindlichkeit und Blutzuckerspiegeln, die beteiligt sind an Hypoglykämie/Hyperinsulinismus (die z.B. bedingt sind durch Funktionsstörungen der Pankreas-Betazellen,

- 15 insulinezepternde Tumoren und/oder Autoimmunhypoglykämie infolge von Autoantikörpern gegen Insulin, den Insulinezeptor, oder Autoantikörper, die eine stimulierende Wirkung auf Pankreas-Betazellen haben), Makrophagen-Differenzierung, die zur Bildung atherosklerotischer Plaques, zu entzündlichen Reaktionen, Karzinogenese, Hyperplasie oder Adipozyten-Differenzierung führt.
- 20 Adipositas ist eine übermäßige Ansammlung von Fettgewebe. Jüngste Arbeiten auf diesem Gebiet haben aufgezeigt, dass PPAR eine zentrale Rolle bei der Genexpression und Differenzierung von Adipozyten spielt. Übermäßiges Fettgewebe ist assoziiert mit der Entwicklung schwerer Erkrankungen wie beispielsweise nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM), Hypertonie,

- 25 Erkrankungen der Koronararterien, Hyperlipidämie, Adipositas und bestimmte maligne Krankheitsbilder. Die Adipozyten können sich durch die Bildung von
- 30



Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) und anderen Molekülen auch auf die Glukosehomeostase auswirken.

- Nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM) oder Typ-II-Diabetes ist die häufigere Form von Diabetes. An dieser Form der Krankheit leiden etwa 90-95% der Hyperglykämie-Patienten. Bei NIDDM liegen anscheinend eine Reduzierung der Masse der Pankreas-Betazellen, mehrere verschiedene Störungen der Insulinsekretion oder eine reduzierte Insulinempfindlichkeit des Gewebes vor. Die Symptome dieser Form von Diabetes umfassen Müdigkeit, häufiges Wasserlassen, Durst, verschwommenes Sehen, häufige Infektionen und langsame Heilen von Wunden, diabetische Nervenschädigungen und Nierenkrankungen.

- Resistenz gegen die metabolischen Wirkungen von Insulin ist eines der Hauptmerkmale von nicht-insulinpflichtigem Diabetes (NIDDM). Insulinresistenz ist gekennzeichnet durch eine beeinträchtigte Aufnahme und Umsetzung von Glukose in insulinempfindlichen Zielorganen wie beispielsweise Adipozyten und Skelettmuskeln, sowie durch eine beeinträchtigte Hemmung der hepatischen Glukoneogenese. Der funktionelle Insulinmangel und die fehlende Unterdrückung der hepatischen Glukoneogenese durch Insulin führt zu Hyperglykämie im nüchternen Zustand. Die Pankreas-Betazellen kompensieren die Insulinresistenz, indem sie verstärkt Insulin sezernieren. Doch die Betazellen können diese hohe Insulinbildung nicht aufrechterhalten, so dass die Glukose-induzierte Insulinsekretion zurückgeht und es zu einer Verschlechterung der Glukosehomeostase und schließlich zur Entwicklung eines manifester Diabetes kommt.
- Hyperinsulinämie steht ebenfalls in Zusammenhang mit Insulinresistenz, Hypertriglyceridämie und erhöhten Plasmakonzentrationen von Lipoproteinen niedriger Dichte. Der Zusammenhang von Insulinresistenz und Hyperinsulinämie mit diesen Stoffwechselstörungen wurde „Syndrom X“ genannt und wird stark mit einem erhöhten Risiko von Hypertonie und Erkrankungen der Koronararterien assoziiert.



Metformin ist dem Fachmann zur Behandlung von Diabetes beim Menschen bekannt (US-Patent Nr. 3,174,901). Metformin bewirkt primär eine reduzierte Glukosebildung in der Leber. Troglitazon® wirkt bekanntlich primär auf die Verbesserung der Fähigkeit der Skelettmuskeln, auf Insulin zu reagieren und Glukose aufzunehmen. Es ist bekannt, dass eine Kombinationstherapie von Metformin und Troglitazon zur Behandlung von Störungen eingesetzt werden kann, die mit Diabetes einhergehen (DDT 3:79-88, 1998).

- Es wurde beobachtet, dass PPAR $\gamma$ -Aktivatoren, insbesondere Troglitazon®, bei Liposarkomen (Fett-Tumoren) Krebsgewebe in normale Zellen umwandeln (PNAS 96:3951-3956, 1999). Ferner wurde vermutet, dass PPAR $\gamma$ -Aktivatoren zur Behandlung von Brust- und Darmkrebs nützlich sein könnten (PNAS 95:8806-8811, 1998; Nature Medicine 4:1046-1052, 1998).
- Darüber hinaus wurden PPAR $\gamma$ -Aktivatoren wie beispielsweise Troglitazon® auch zur Behandlung des polyzystischen Ovarialsyndroms (PCO) eingesetzt. Dieses bei Frauen auftretende Syndrom ist durch chronische Anovulation und Hyperandrogenismus gekennzeichnet. Bei Frauen mit diesem Syndrom liegen häufig auch Insulinresistenz und ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus vor (Dunaif, Scott, Finegood, Quintana, Whitcomb, J. Clin. Endocrinol. Metab., 81:3299, 1996).
- 15 Ferner wurde kürzlich entdeckt, dass PPAR $\gamma$ -Aktivatoren die Bildung von Progesteron steigern und die Steroidgenese in Granulosa-Zellkulturen hemmen und sich daher zur Behandlung des Klimakteriums eignen können (US-Patent Nr. 5,814,647 Urban et al., 29. September 1998; B. Lorke et al., Journal of Endocrinology, 159, 429-39, 1998). Klimakterium ist definiert als das Syndrom der endokrinen, somatischen und psychologischen Veränderungen, die zum Ende der fortpflanzungsfähigen Phase von Frauen auftreten.
- 20 Peroxisome sind Zellorganelle, die an der Kontrolle von Redox-Potenzial und oxidativem Stress von Zellen beteiligt sind, indem sie eine Vielzahl von Substraten wie beispielsweise Wasserstoffperoxid metabolisieren. Es gibt eine Reihe von Störungen, die mit oxidativem Stress assoziiert sind. So gehen beispielsweise

entzündliche Reaktionen auf Gewebeverletzungen, die Pathogenese von Empysemen, Ischämie-assoziierte Organschädigungen (Schock), Doxorubicin-induzierte Herzschädigungen, Arzneimittel-induzierte Hepatotoxizität, Atherosklerose und durch Hyperoxie bedingte Lungenschädigungen jeweils mit der Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezies und einer Veränderung der Reduktionsfähigkeit der Zelle einher. Daher wird erwogen, dass PPAR $\alpha$ -Aktivatoren unter anderem das Redox-Potenzial und den oxidativen Stress in Zellen regulieren und zur Behandlung dieser Störungen nützlich sein könnten (Poynter et al., J. Biol. Chem. 273, 32833-41, 1998).

- 10 Es wurde ebenfalls entdeckt, dass PPAR $\alpha$ -Agonisten die NF $\kappa$ B-mediierte Transkription hemmen und dadurch verschiedene Entzündungsreaktionen modulieren, wie etwa die Enzympfade der induzierbaren Stickoxid-Synthase (NOS) und Cyclooxygenase-2 (COX-2) (Pineda-Torra, I. et al., 1999, Curr. Opinion in Lipidology, 10, 151-9) und daher für therapeutische Eingriffe bei einer großen Vielfalt von Entzündungskrankheiten und anderen pathologischen Zuständen eingesetzt werden können (Colville-Nash et al., Journal of Immunology, 161, 978-84, 1998; Staels et al., Nature, 393, 790-3, 1998).

Peroxism-Proliferatoren aktivieren PPAR, die wiederum als Transkriptionsfaktoren wirken und Differenzierung, Zellwachstum und Proliferation von Peroxisomen verursachen. Es wird auch vermutet, dass PPAR-Aktivatoren eine Rolle bei Hyperplasie und Carcinogenese spielen und die enzymatischen Fähigkeiten von Tierzellen wie beispielsweise Nagerzellen verändern, doch diese PPAR-Aktivatoren scheinen nur minimale negative Auswirkungen auf menschliche Zellen zu haben (Green, Biochem. Pharm. 43(3):393, 1992). Die Aktivierung von PPAR führt zu einem raschen Anstieg von Gammaglutamyltranspeptidase und -katalase.

PPAR $\alpha$  wird durch eine Reihe von Fettsäuren mittlerer Länge und langketigen Fettsäuren aktiviert und ist an der Stimulierung der  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren in Geweben wie Leber, Herz, Skelettmuskel und braunes Fettgewebe beteiligt (Issemann und Green, ibid.; Beck et al., Proc. R. Soc. Lond. 247:83-87, 1992; Gottlicher et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4653-4657, 1992).



Pharmakologische PPAR $\alpha$ -Aktivatoren wie beispielsweise Fenofibrat, Clofibrat, Gentibrozil und Bezafibrat sind ebenfalls an der erheblichen Reduzierung von Plasmatritylyceriden sowie einer mäßigen Reduzierung von LDL-Cholesterin beteiligt, und sie werden insbesondere zur Behandlung von Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie und Adipositas eingesetzt. PPAR $\alpha$  ist bekanntlich auch an entzündlichen Störungen beteiligt (Schoonjans, K., Current Opinion in Lipidology, 8, 159-66, 1997).

- Der menschliche nukleäre Rezeptor PPAR $\delta$  wurde aus einer cDNA-Bibliothek menschlicher Osteosarkomzellen kloniert und wird bei A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6:1634-1641 (1992) vollständig beschrieben. Der Inhalt dieser Ausführungen wird durch Bezugnahme in diese Patentschrift aufgenommen. Es sei darauf hingewiesen, dass PPAR $\delta$  in der Literatur auch als PPAR $\beta$  und als NUC1 bezeichnet wird, wobei sich jeder dieser Namen auf denselben Rezeptor bezieht. So wird der Rezeptor beispielsweise bei A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6:1634-1641, 1992 als NUC1 bezeichnet. PPAR $\delta$  wird sowohl in embryonalen als auch in adulten Geweben festgestellt. Es wurde berichtet, dass dieser Rezeptor an der Regulierung der Expression einiger fetspezifischer Gene beteiligt ist und eine Rolle im Prozess der Adipogenese spielt (Amri, E. et al., J. Biol. Chem. 270, 2367-71, 1995).
- 20 Man weiß, dass atherosklerotische Erkrankungen durch eine Reihe von Faktoren verursacht werden wie beispielsweise Hypertonie, Diabetes, geringe Spiegel von Lipoproteinen hoher Dichte (HDL) und hohe Spiegel von Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL). Zusätzlich zur Reduzierung der Risiken durch Effekte auf die Konzentration der Plasmalipide und andere Risikofaktoren haben PPAR $\alpha$ -Agonisten direkte atheroprotektive Wirkungen (Frick, M.H. et al., 1997, Circulation 96:2137-2143, de Faire et al., 1997, Cardiovasc. Drugs Ther. 11 Suppl. 1:257-63).
- Kürzlich wurde festgestellt, dass PPAR $\delta$ -Agonisten nützlich sind, um HDL-Spiegel zu erhöhen und sich daher zur Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen eignen (Leibowitz et al., VVO9728149). Atherosklerotische Erkrankungen umfassen Gefäßkrankheiten, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Erkrankungen der peripheren Gefäße. Koronare Herzkrankheit
- 25 30

umfasst Tod durch koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt und koronare Revaskularisierung. Zerebrovaskuläre Erkrankungen umfassen ischämische oder hämorrhagische Infarkte und transiente ischämische Anfälle.

P<sub>PAR</sub>-Subtypen sind an der Aktivierung der Adipozyten-Differenzierung beteiligt und spielen **keine** Rolle bei der Stimulation der Peroxisomproliferation in der Leber. Die Aktivierung von P<sub>PAR</sub> ist an der Adipozyten-Differenzierung durch die Aktivierung der Adipozyten-spezifischen Genexpression beteiligt (Lehmann, Moore, Smith-Oliver, Wilkinson, Wilson, Kliewer, J. Biol. Chem., 270:12953-12956, 1995). Die DNA-Sequenzen der P<sub>PAR</sub>-Subtypen sind bei Elbrecht et al., BBRC 224, 431-437 (1996) beschrieben. Obwohl Peroxisom-Proliferatoren einschließlich Fibraten und Fettsäuren die transkriptorische Aktivität von P<sub>PARs</sub> aktivieren, wurden nur Prostaglandin J<sub>2</sub> (15d-PGJ<sub>2</sub>) als natürliche Liganden identifiziert, die spezifisch für den P<sub>PAR</sub>-Subtyp sind, der auch an Thiazolidindione bindet. Dieses Prostaglandin aktiviert die P<sub>PAR</sub>-abhängige Adipogenese, aktiviert P<sub>PAR</sub> aber nur in hohen Konzentrationen (Formann, Tontonoz, Chen, Brun, Spiegelman, Evans, Cell, 83:803-812, 1995; Kliewer, Lenhard, Wilson, Patel, Morris, Lehmann, Cell, 83:813-819, 1995). Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Subtypen der P<sub>PAR</sub>-Familie sich in ihrer pharmakologischen Reaktion auf Liganden unterscheiden.

Daraus ergibt sich, dass Verbindungen, die P<sub>PAR</sub> oder sowohl P<sub>PAR</sub> als auch P<sub>PAR</sub> aktivieren, wirkungsvolle hypotriglyceridämische Arzneimittel sein müssten, die zur Behandlung von mit Atherosklerose assoziierter Dislipidämie, nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus, Syndrom X (Staels, B. et al., Curr. Pharm. Des., 3 (1), 1-4 (1997)) und familiärer kongener Hyperlipidämie (FCH) eingesetzt werden können. Syndrom X ist das Syndrom, das durch ein erstes insulinresistentes Stadium charakterisiert ist, das Hyperinsulinämie, Dyslipidämie und eine beeinträchtigte Glukosetoleranz bewirkt und zu nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus (Typ II-Diabetes) progredieren kann, der durch Hyperglykämie gekennzeichnet ist. FCH ist durch Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie bei demselben Patienten und in derselben Familie gekennzeichnet.



Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, die sich zur Modulierung von P<sub>PAR</sub>-Rezeptoren eignen, sowie eine Reihe anderer damit verbundener pharmazeutischer Anwendungen.

- Die Verbindungen der Formel I eignen sich insbesonders zur Behandlung von Dyslipidämie, Insulinresistenz, Typ I und Typ II Diabetes, Störungen der Glucosetoleranz, Syndrom X, Obezitas, Essstörungen, Thrombose, Entzündungen, Cardiomyopathie sowie zum Beta-Zellen Schutz und Fettösäure-Oxidationschutz (siehe z.B. Jean-Charles Fruchart, Bart Staels and Patrick Duriez: PPARs, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 2001; Sander Kersten, Beatrice Desvergne & Walter Wahli: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000 ; Ines Pineda Torra, Giulia Chinetti, Caroline Duval, Jean-Charles Fruchart and Bart Staels: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001 , 245-254).
- 15 Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:  
Für die Analyse der Wirkstärke von Substanzen, die an humanes PPAR<sub>Alpha</sub> binden und es in agonistischer Weise aktivieren, wird eine stabil transfizierte HEK-Reporterzelllinie (HEK= human embryo kidney) benutzt, die hier als „PPAR<sub>Alpha</sub>-Reporterzelllinie“ bezeichnet wird.  
Die Aktivität von PPAR<sub>Alpha</sub>-Agonisten wird in einem 3-Tagestest bestimmt, der nachfolgend beschrieben ist:
- 20 Die PP<sub>AR</sub><sub>Alpha</sub>-Reporterezelllinie wird bis zu einer 80 %igen Konfluenz in DMEM-Medium (# 41965-039, Life Technologies) kultiviert, das mit folgenden Zusätzen versehen ist: 10% cs-FKS (fötale Kälberserum, #SH-30068.03, Hyclone), Antibiotika (0.5 mg/ml Zeozin [#R250-01, Invitrogen], 0,5 mg/ml G418 [#10131-019, Life Technologies], 1% Penicillin-Streptomycin-Lösung [#15140-031, Life Technologies]) und 2 mM L-Glutamin (#25030-032, Life Technologies). Die
- 5 10 15 20 25 30

Kultivierung erfolgt in Standard-Zellkulturschalen (# 33111, Bedford Dickinson) in einem Zellkulturbutschrank bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub>. Die zu 80% konfluenten Zellen werden einmal mit 30 ml PBS gewaschen (#14190-094, Life Technologies), mit 2 ml Trypsinlösung (#25300-054, Life Technologies) für 2 min bei 37°C behandelt, in 5 ml des oben beschriebenen Mediums aufgenommen und in einem Zellzählgerät gezählt. Nach der Verdünnung auf 500.000 Zellen/ml werden jeweils 100.000 Zellen pro Loch einer 96 Loch-Mikrotiterplatte mit klarem Plastikboden (#3610, Corning Costar) ausgesät. Die Platten werden für 24 h in einem Zellkulturbutschrank bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> inkubiert.

10 Zu testende PPARalpha-Agonisten werden in einer Konzentration von 10 mM in DMSO gelöst. Diese Stocklösung wird in phenolrot-freiem DMEM Medium (#21063-029, Life Technologies) verdünnt, das mit 5% of cs-FKS (#SH-30068.03, Hyclone), 2 mM L-Glutamin (#25030-032, Life Technologies) und den bereits unter 15 dem Punkt „Aussaat der Zellen“ beschriebenen Antibiotika (Zeozin, G418, Penicillin und Streptomycin) versetzt war.

Üblicherweise werden Testsubstanzen in 11 verschiedenen Konzentrationen getestet (10 µM; 3,3 µM; 1 µM; 0,33 µM; 0,1 µM; 0,033 µM; 0,01 µM; 0,0033 µM; 0,00033 µM; und 0,0001 µM). Potentere Verbindungen werden in Konzentrationsbereichen von 1 µM bis 10 pM bzw. 100 nM bis 1 pM geprüft.

Das Medium der an Tag 1 ausgesäten PPARalpha-Reporterzelle wird vollständig aus jedem Loch abgesaugt und die in Medium verdünnten Testsubstanzen sofort zu den Zellen zugegeben. Die Verdünnung und Zugabe der Substanzen kann mit einem Roboter erfolgen (Beckman Biomek 2000). Das Endvolumen der in Medium verdünnten Testsubstanzen beträgt 100 µl pro Loch einer 96 Lochplatte. Die DMSO-Konzentration in dem Assay ist immer unter 0,1 % v/v, um zelltoxische Effekte des Lösungsmittels zu vermeiden. Jede Platte wird mit einem Standard PPARalpha-Agonisten belegt, der ebenfalls in 11 verschiedenen Konzentrationen verdünnt wird, um die Funktionsfähigkeit des Assays in jeder Einzelplatte nachzuweisen. Die Testplatten werden für 24 h in einem Brutschrank bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> inkubiert.

- Die mit den Testsubstanzen behandelten PPARalpha-Reporterzellen werden aus dem Brutschrank entnommen und für 1 h bei -20°C eingefroren, um die Zellyse zu verbessern. Nach dem Auftauen der Platten, das über mindestens 30 min. bei Raumtemperatur erfolgt, werden 50 µl Puffer 1 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropix) zu jedem Loch zupettiert und die Platten im Anschluß daran in ein Lumineszenzmäßiggerät mit Pipettiereinheit (Luminoscan Ascent, LabSystems) überführt. Die Luziferasereaktion wird in dem Meßgerät durch Zupettieren von je 50 µl Puffer 2 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropix) zu jedem Loch der 96 Lochplatte gestartet. Die Zugabe des Buffers in jedes einzelne Loch erfolgt in definierten und gleichen Zeitintervallen nach den Angaben des Geräteherstellers (LabSystems). Alle Proben werden exakt 16 min. nach Zugabe von Puffer 2 gemessen. Die Meßzeit beträgt 10 sec. pro Probe.
- 15 Die Rohdaten des Lumineszenzmäßiggerätes werden in ein Microsoft Excel-File transferiert. Dosis-Wirkungskurven, sowie EC<sub>50</sub>-Werte werden mit dem Programm XL.Fit nach Vorgabe des Herstellers (IDBS) berechnet.
- Die Ergebnisse für die Aktivität der erfindungsgemäßigen Verbindungen der Formel I sind in der folgenden Tabelle I angegeben:
- 20
- 25
- 30

Tabelle I

Beispiel Nr.	EC50 PPARalpha [nM]
8	7,2
11	12,3
12	20,7
29	52,9
32	3,1
36	5,5
40	4,5
53	0,57
63	16,9
69	38,6
72	10,9
82	6,3
89	5,4
97	5,3
102	24,0

Aus der Tabelle I ist ersichtlich, dass die erfundungsgemäßen Verbindungen der

5 Formel I den PPAR $\alpha$ -Rezeptor aktivieren und damit analog zu klinisch

verwendeten Fibraten im Organismus eine Triglyceridsenkung bewirken (siehe

z.B. J.-Ch. Fruchard et al.: PPARs, Metabolic Disease and Atherosclerosis,

Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 2001; S. Kerssen et al.: Roles of

PPARs in health and disease, NATURE, VOL. 405, 25 MAY 2000 ;; Pineda et al.:

Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional

control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001 , 245-254).

48

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

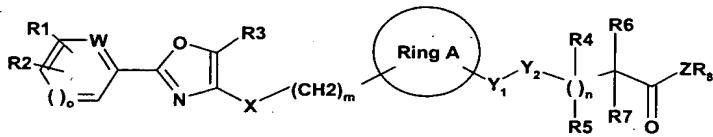


Tabelle II:

5 Im folgenden sind:

Ring A = Cyclohexan-1,3-diyl, W = O,S, falls o =0 oder W = CH, falls o = 1, X = CH<sub>2</sub>O, R4 = R5 = H, Z = O und R8 = H.

Bsp	R1	R2	R3	W	m	Y1	Y2	n	R6	R7	R9	R10	R11
1	p-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	-	-
2	p-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	-	-
3	p-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-CH <sub>3</sub>	H	-	-
4	p-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-PhCH <sub>2</sub>	H	-	-
5	p-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	0	CO	NR9	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-	-

Bsp	R1	R2	R3	W	m	Y1	Y2	n	R6	R7	R9	R10	R11
6	p-CH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(R)-i-C3H7	H	-	-
7	m-OCH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(2S)-Pyrrolidin-2-yl	-	-	-
8	p-CH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(2S)-Pyrrolidin-2-yl	-	-	-
9	m-OCH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
10	m-Br	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
11	m-CF3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
12	p-CH3	H	i-C3H7	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
13	m-OCH3	H	i-C3H7	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
14	m-OCH3	H	i-C3H7	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7 <sup>a</sup>	H	-	-
15	m-OCH3	H	CF3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
16	m-CF3	H	CF3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
17	p-CH3	H	CF3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
18	p-CH3	H	Ph	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
19	m-OCH3	H	Ph	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
20	m-OCH3	H	Et	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
21	p-CH3	H	Et	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-

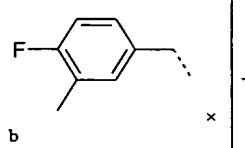
Bsp	R1	R2	R3	W	m	Y1	Y2	n	R6	R7	R9	R10	R11
22	m-OCH3	H	cycl-C6H11	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
23	p-CH3	H	cycl-C6H11	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
24	p-CH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	Cyclohexyl	-	H	-	-
25	p-CH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	Cyclopentyl	-	H	-	-
26	m-OCH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	Cyclopentyl	-	H	-	-
27	m-CF3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	Cyclopentyl	-	H	-	-
28	p-CH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	CH3	-	-
29	p-CH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	PhCH2	-	-
30	p-CH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	n-C3H7	-	-
31	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	H	n-C3H7	-	-	-
32	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	H	CH3	-	-	-
33	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	H	C2H5	-	-	-
34	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	H	PhCH2	-	-	-
35	m-OCH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	H	CH3	-	-	-
36	m-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	H	CH3	-	-	-

Bsp	R1	R2	R3	W	m	Y1	Y2	n	R6	R7	R9	R10	R11
37	m-CF3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	H	CH3	-	-	-
38	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
39	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	Cyclopentyl		-	-	-
40	p-F	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
41	m-OCH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
42	m-CF3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
43	5-CH3	H	CH3	O	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
44	p-OCH3	m-OCH3	CH3	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
45	p-CH3	H	Ph	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
46	p-CF3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
47	p-OCH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
48	H	H	CH3	S	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
49	m-OCF3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
50	p-i-C3H7	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
51	m-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
52	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	S	0	H	H	-	-	-

Bsp	R1	R2	R3	W	m	Y1	Y2	n	R6	R7	R9	R10	R11
53	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	S	0	H	CH3	-	-	-
54	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	S	0	H	C2H5	-	-	-
55	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	S	0	H	n-C5H11	-	-	-
56	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	S	0	H	i-C3H7	-	-	-
57	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	S	0	CH3	CH3	-	-	-
58	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	S	0	H	Ph	-	-	-
59	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	S	0	H	cycl-C6H11	-	-	-
60	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	S	0	H	n-C3H7	-	-	-
61	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	S	0	Cyclobutyl		-	-	-
62	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	SO	0	H	H	-	-	-
63	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	SO	0	H	n-C5H11	-	-	-
64	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	SO	0	CH3	CH3	-	-	-
65	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	SO	0	H	i-C3H7	-	-	-
66	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	SO	0	H	n-C3H7	-	-	-
67	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	SO2	0	H	H	-	-	-
68	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	SO2	0	H	n-C5H11	-	-	-

Bsp	R1	R2	R3	W	m	Y1	Y2	n	R6	R7	R9	R10	R11
69	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	SO2	0	CH3	CH3	-	-	-
70	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	SO2	0	H	i-C3H7	-	-	-
71	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	SO2	0	H	n-C3H7	-	-	-
72	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	NH	0	H	(S)-i-C3H7	-	-	-
73	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	COCH3	-	-
74	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	COPh	-	-
75	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	SO2CH3	-	-
76	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	SO2CH2SO2CH3	-	-
77	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	SO2(p-Tol)	-	-
78	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	COOMe	-	-
79	p-CH3	H	CH3	CH	1	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
80	p-CH3	H	CH3	CH	1	CH2	O	0	CH3	C2H5	-	-	-
81	m-OCH3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	H	H	-	-	-
82	m-OCH3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	H	CH3	-	-	-
83	m-OCH3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	H	C2H5	-	-	-
84	m-OCH3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	H	n-C3H7	-	-	-

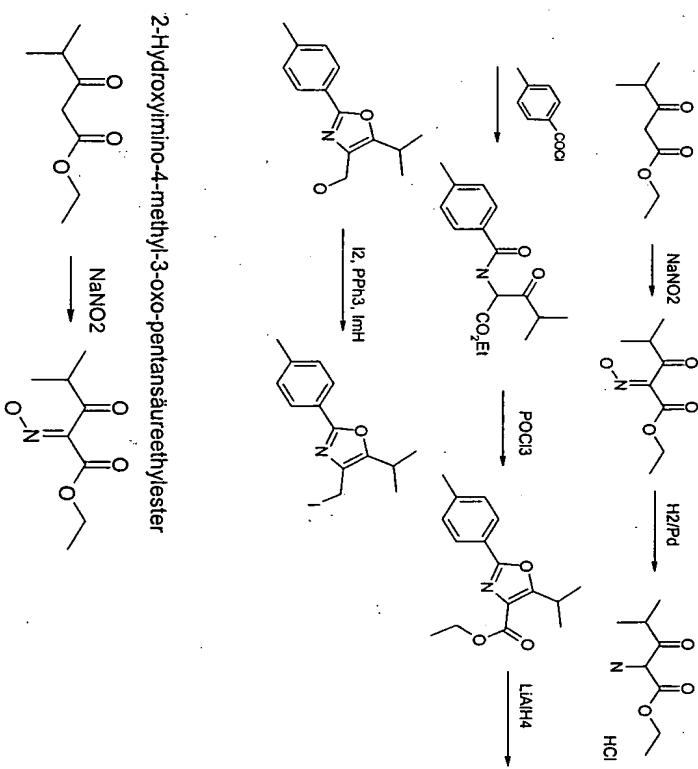
Bsp	R1	R2	R3	W	m	Y1	Y2	n	R6	R7	R9	R10	R11
85	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	CH3	CH3	-	-	-
86	m-CF3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	CH3	CH3	-	-	-
87	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	H	i-C3H7	-	-	-
88	m-OCH3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	H	i-C3H7	-	-	-
89	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	H	PhCH2	-	-	-
90	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	H	i-C4H9	-	-	-
91	m-CF3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	n-C3H7	n-C3H7	-	-	-
92	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	Cyclopentyl	-	-	-	-
93	p-F	H	CH3	CH	0	-	CH2	2	H	C2H5	-	-	-
94	p-F	H	CH3	CH	0	-	CH2	2	H	n-C3H7	-	-	-
95	p-F	H	CH3	CH	0	-	CH2	2	H	H	-	-	-
96	p-F	H	CH3	CH	0	-	CH2	2	H	CH3	-	-	-
97	m-CH3	H	CH3	CH	0	-	O	1	H	(p-CF3-C6H4)-CH2O	-	-	-
98	m-CH3	H	CH3	CH	0	-	O	1	H	n-C3H7O	-	-	-
99	m-CH3	H	CH3	CH	0	-	O	0	Cyclopropyl	-	-	-	-
100	m-CH3	H	CH3	CH	0	-	O	0	H	CH2NR10R11	-	CH3	PhCH2

Bsp	R1	R2	R3	W	m	Y1	Y2	n	R6	R7	R9	R10	R11
101	m-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	0	-	O	0	H	CH <sub>2</sub> NR <sub>10</sub> R <sub>11</sub>	-	CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
102	m-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	0	-	O	0	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub>	-	-	-
103	m-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	0	-	O	0	H		-	-	-

<sup>a</sup> liegt als Diastereomerengemisch vor

<sup>b</sup> Die gestrichelte Linie gibt die Verknüpfungsstelle an.

### Bausteinsynthese nach Verfahren K:



- 42.4 g 4-Methyl-3-oxo-pentansäureethylester werden in 100 ml Eisessig gelöst und bei 5°C mit 21 g Natriumnitrit, gelöst in 100 ml Wasser, versetzt. Man lässt innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmen, fügt sodann 100 ml Wasser hinzu und röhrt eine weitere Stunde bei Raumtemperatur nach. Man extrahiert dreimal mit je 150 ml Methyl-tert-butylether, die vereinigten organischen Phasen werden mit 200 ml Wasser versetzt und durch Zugabe von festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 46 g 2-Hydroxyimino-4-methyl-3-oxo-pentansäure-ethylester als Öl. C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> (187.20), MS(ESI) = 188 (M+H<sup>+</sup>).

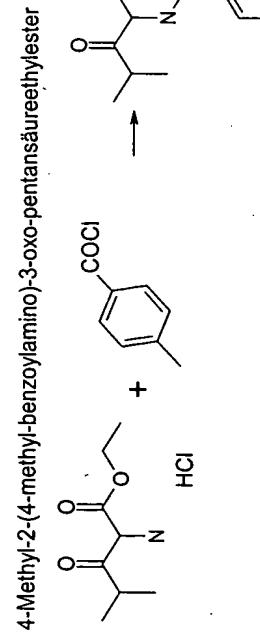
## 2-Amino-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylesterhydrochlorid



In 200 ml Ethanol werden 10 g HCl eingeleitet. 46 g 2-Hydroxyimino-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylester werden darin gelöst und mit 5 g Pd(10% auf Kohle)

5 versetzt und 8 Stunden unter einer Wasserdampf atmosphäre (5 bar) gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 45 g 2-Amino-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylester hydrochlorid als weißen Feststoff. C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>\*HCl (209, 5), MS(ESI) = 188 (M+H<sup>+</sup>).

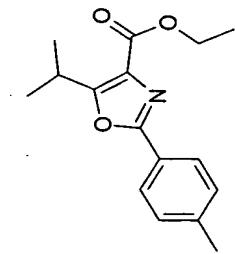
10



10 g 2-Amino-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylesterhydrochlorid und 7.4 g 4-Methylbenzoylchlorid werden in 250 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C langsam und tropfenweise mit 13.3 ml Triethylamin versetzt. Man röhrt eine Stunde bei Raumtemperatur nach, dann wird mit Wasser gewaschen, die organische Phase abgetrennt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 13 g 4-Methyl-2-(4-methylbenzoylamino)-3-oxo-pentansäureethylester als Öl.

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (291, 35), MS(ESI) = 292 (M+H<sup>+</sup>).

5-Isopropyl-2-p-tolyl-oxazol-4-oxo-pentansäureethylester

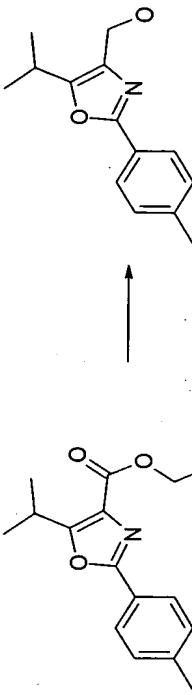


58

13 g 4-Methyl-2-(4-methyl-benzoylamino)-3-oxo-pentansäureethylester werden in 80 ml Phosphoroxychlorid 2h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Phosphoroxychlorid wird im Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand in 5 200 ml Dichlormethan gelöst, dreimal mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 11 g 5-Isopropyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbonsäureethylester als bräunlichen Feststoff. C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (273, 33), MS(ESI) = 292 (M+H<sup>+</sup>), R<sub>f</sub>(n-Heptan/Ethylacetat) = 2:1 = 0.43.

10

(5-Isopropyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)-methanol

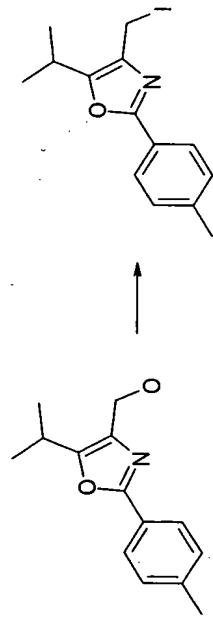


11 g 5-Isopropyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbonsäureethylester werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C mit 40 ml einer 1 molaren Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 min wird das Reaktionsgemisch mit 50 ml 1N HCl versetzt und fünfmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan/Ethylacetat = 6:1 => 1:1 gereinigt. Man erhält 4,3 g (5-Isopropyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)-methanol als hellgelben Feststoff.

20

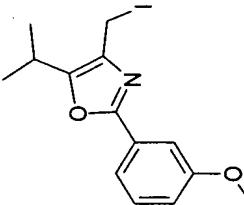
C14H17NO2 (231.30), MS(ESI) = 232 ( $M+H^+$ ), Rf(n-Heptan:Ethyacetat) = 1:1) = 0.17.

4-Iodomethyl-5-isopropyl-2-p-tolyloxazol



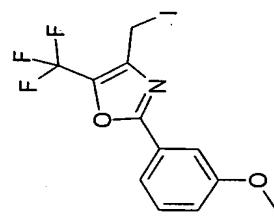
500 mg (5-Isopropyl-2-p-tolyloxadol-4-yl)-methanol werden zusammen mit 690 mg Triphenylphosphin und 600 mg Imidazol in 20 ml Toluol gelöst. Man gibt 715 mg Iod hinzu und röhrt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach. Dann wird 10 ml gesättigte Natriumcarbonat-Lösung und 500 mg Iod nachgegeben. Nach 10 Minuten wird die organische Phase abgetrennt und zweimal mit gesättigter Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethyacetat = 10:1 gereinigt. Man erhält 400 mg 4-Iodomethyl-5-isopropyl-2-p-tolyloxazol als weißen Feststoff. C14H16INO (341.19), MS(ESI) = 342 ( $M+H^+$ ), Rf(n-Heptan:Ethyacetat = 1:1) = 0.75.

Analog zur Bausteinssynthese nach Verfahren K wurde aus 2-Amino-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylester hydrochlorid und 3-Methoxy-benzoylchlorid 4-Iodomethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-isopropyl-oxazol erhalten.



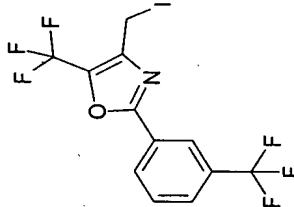
C14H16INO2 (357.19), MS(ESI) = 358 ( $M+H^+$ ), Rf(n-Heptan:Ethyacetat = 1:1) = 0.60.

Analog zur Bausteinssynthese von 4-Iodomethyl-5-isopropyl-2-p-tolyloxadol wurde aus 4,4,4-Trifluoro-3-oxo-buttersäureethylester und 3-Methoxybenzoylchlorid 4-Iodomethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-trifluormethyl-oxazol erhalten.



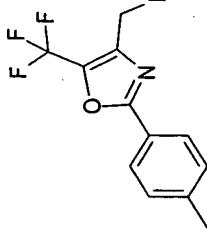
C12H9F3INO2 (383.11), MS(ESI) = 384 ( $M+H^+$ ).

Analog zur Bausteinssynthese von 4-Iodomethyl-5-isopropyl-2-p-tolyloxadol wurde aus 4,4,4-Trifluoro-3-oxo-buttersäureethylester und 3-Trifluormethylbenzoylchlorid 4-Iodomethyl-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-5-trifluormethyl-oxazol erhalten.



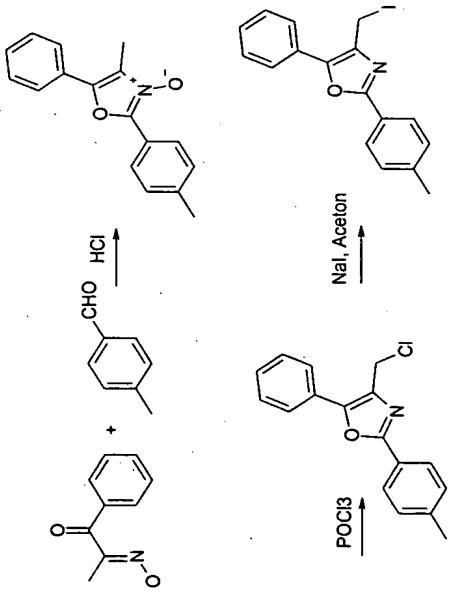
C12H9F6INO (421.08), MS(ESI) = 422 ( $M+H^+$ ).

Analog zur Bausteinssynthese von 4-Iodomethyl-5-isopropyl-2-p-tolyloxadol wurde aus 4,4,4-Trifluoro-3-oxo-buttersäureethylester und 4-Methyl-benzoylchlorid 4-Iodomethyl-5-trifluormethyl-2-p-tolyloxadol erhalten.

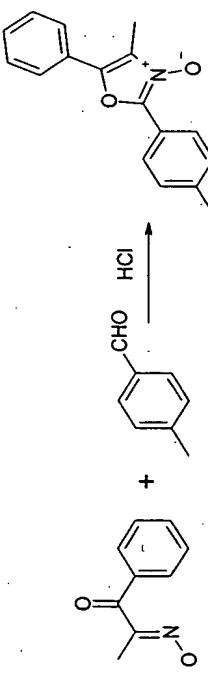


5 C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>INO (367.11), MS(ESI): 368 (M+H<sup>+</sup>).

### 5 Bausteinsynthese nach Verfahren L:



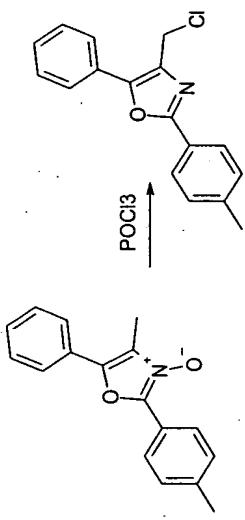
4-Methyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol 3-oxid



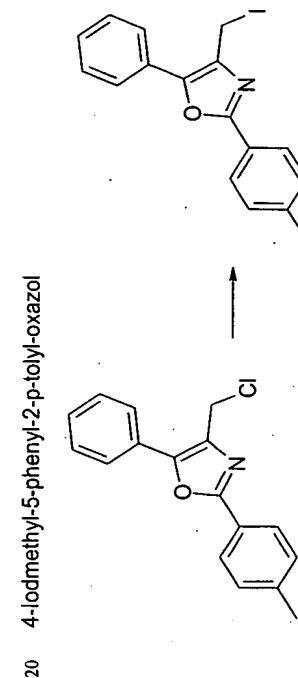
10 12.5 g 1-Phenyl-1,2-propanedion-2-oxim und 10ml p-Toluoladehyd werden in 50 ml Eisessig gegeben und 30 Minuten unter Eiskühlung HCl Gas durchgeleitet. Durch Zugabe von Methyl-tert-butylether wird das Produkt als Hydrochlorid ausgefällt, abgesaugt und der Niederschlag mit Methyl-tert-butylether gewaschen. Man

suspendiert den Niederschlag in Wasser und stellt mit Ammoniak einen basischen pH-Wert ein. Es wird dreimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 6.4 g 4-Methyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol 3-oxid als weißen Feststoff. C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (265.31).  
MS(ESI) = 266 (M+H<sup>+</sup>).

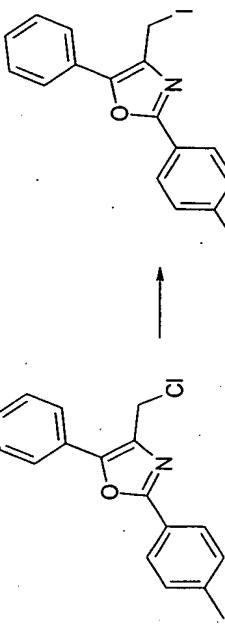
### 4-Chlormethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol



10 6.4 g 4-Methyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol 3-oxid werden in 50 ml Chloroform gelöst, mit 2.4 ml Phosphoroxychlorid versetzt und 30 Minuten unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt, mit Ammoniak ein schwach alkalischer pH-Wert eingestellt und dreimal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.  
15 Man erhält 5.4 g 4-Chlormethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol als gelben Feststoff. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>CINO (283.76), MS(ESI) = 284 (M+H<sup>+</sup>), Rf(n-Heptan/Ethylacetat) = 7:1 = 0.41.



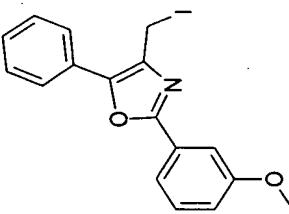
### 20 4-Iodomethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol



10 12.5 g 1-Phenyl-1,2-propanedion-2-oxim und 10ml p-Toluoladehyd werden in 50 ml Eisessig gegeben und 30 Minuten unter Eiskühlung HCl Gas durchgeleitet. Durch Zugabe von Methyl-tert-butylether wird das Produkt als Hydrochlorid ausgefällt, abgesaugt und der Niederschlag mit Methyl-tert-butylether gewaschen. Man

- 1.8 g 4-Chlormethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol werden zusammen mit 3 g Natriumiodid in 150 ml Aceton 2 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt.  
Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wird 300 ml Methyl-tert-butylether zugefügt, das Gemisch dreimal mit gesättigter Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 2.7 g 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol als hellgelben Feststoff.  
C17H14INO (375.21), MS(ESI): 376 (M+H<sup>+</sup>).

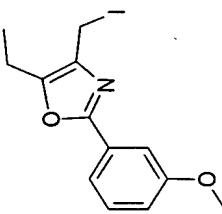
- 10 Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus 1-Phenyl-1,2-propanidon-2-oxim und m-Anisaldehyd 4-Iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-phenyl-oxazol erhalten.



C17H14INO2 (391.21), MS(ESI): 392 (M+H<sup>+</sup>).

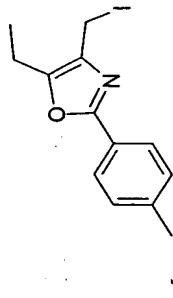
15

- Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus 1-Ethyl-1,2-propanidon-2-oxim und m-Anisaldehyd 4-Iodmethyl-5-ethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-oxazol erhalten.



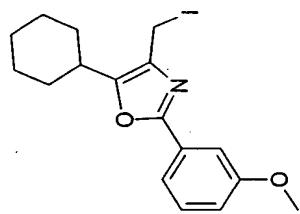
C13H14INO2 (343.17), MS(ESI): 344 (M+H<sup>+</sup>).

- Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus 1-Ethyl-1,2-propanidon-2-oxim und p-Toluualdehyd 4-Iodmethyl-5-ethyl-2-p-tolyl-oxazol erhalten.



5 C13H14INO (327.17), MS(ESI): 328 (M+H<sup>+</sup>).

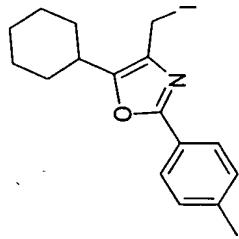
- Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus 1-Cyclohexyl-1,2-propanidon-2-oxim und m-Anisaldehyd 4-Iodmethyl-5-cyclohexyl-2-(3-methoxy-phenyl)-oxazol erhalten.



C17H20INO2 (397.26), MS(ESI): 398 (M+H<sup>+</sup>).

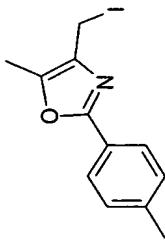
- Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus 1-Cyclohexyl-1,2-propanidon-2-oxim und p-Toluualdehyd 4-Iodmethyl-5-cyclohexyl-2-p-tolyl-oxazol erhalten.

20



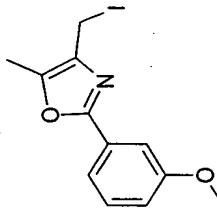
5 C17H20INO (381.26), MS(ESI): 382 ( $M+H^+$ ).

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodomethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und p-Toluolaldehyd 4-Iodomethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol erhalten.



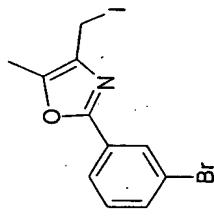
10 C12H12INO (313.14), MS(ESI): 314 ( $M+H^+$ ).

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodomethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und m-Anisaldehyd 4-Iodomethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol erhalten.



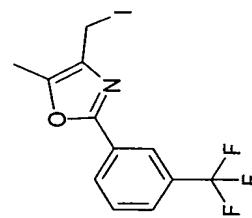
15 C12H12INO2 (329.14), MS(ESI): 330 ( $M+H^+$ ).

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodomethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und 3-Bromo-benzaldehyd 2-(3-Bromo-phenyl)-4-Iodomethyl-5-methyl-oxazol erhalten.



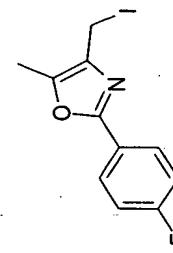
5 C11H9BrINO (377.01/379.01), MS(ESI): 378/380 ( $M+H^+$ ).

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodomethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und 3-Trifluoromethylbenzaldehyd 4-Iodomethyl-5-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol erhalten.



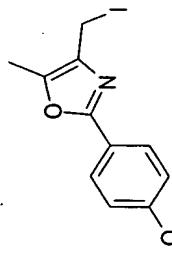
10 C12H9F3INO (367.11), MS(ESI): 368 ( $M+H^+$ ).

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodomethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und 4-Fluorbenzaldehyd 2-(4-Fluoro-phenyl)-4-Iodomethyl-5-methyl-oxazol erhalten.



C11H9F3INO (317.10), MS(ESI):318 ( $M+H^+$ ).

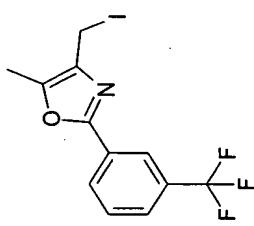
Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodomethyl-5-phenyl-2-p-tolyloxadzol wurde aus  
5 Diacetylmonoxim und 4-Methoxybenzaldehyd 4-Iodomethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-  
5-methyl-oxazol erhalten.



C12H12INO2 (329.14), MS(ESI):330 ( $M+H^+$ ).

10

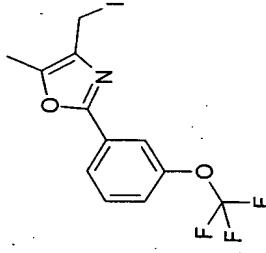
Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodomethyl-5-phenyl-2-p-tolyloxadzol wurde aus  
Diacetylmonoxim und 3-Trifluormethoxybenzaldehyd 4-Iodomethyl-5-methyl-2-(3-  
trifluoromethyl-phenyl)-oxazol erhalten.



C12H9F3INO (367.11), MS(ESI):368 ( $M+H^+$ ).

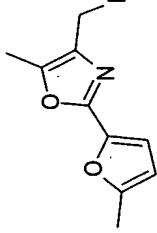
Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodomethyl-5-phenyl-2-p-tolyloxadzol wurde aus  
Diacetylmonoxim und 4-Trifluormethoxybenzaldehyd 4-Iodomethyl-5-methyl-2-(4-  
trifluoromethyl-phenyl)-oxazol erhalten.

15



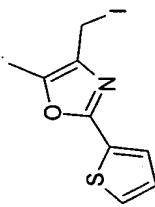
C12H9F3INO2 (383.11), MS(ESI):384 ( $M+H^+$ ).

- Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus  
5 Diacetylmonoxim und 5-Methylfuran-2-carbaldehyd 4-Iodmethyld-5-methyl-2-(5-  
methyl-furan-2-yl)-oxazol erhalten.



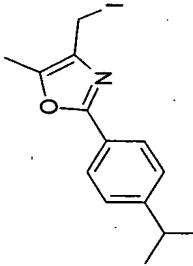
C10H10INO2 (303.11), MS(ESI):304 (M+H<sup>+</sup>).

- 10 Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus  
Diacetylmonoxim und Thiophen-2-carbaldehyd 4-Iodmethyld-5-methyl-2-thiophen-2-  
yl-oxazol erhalten.



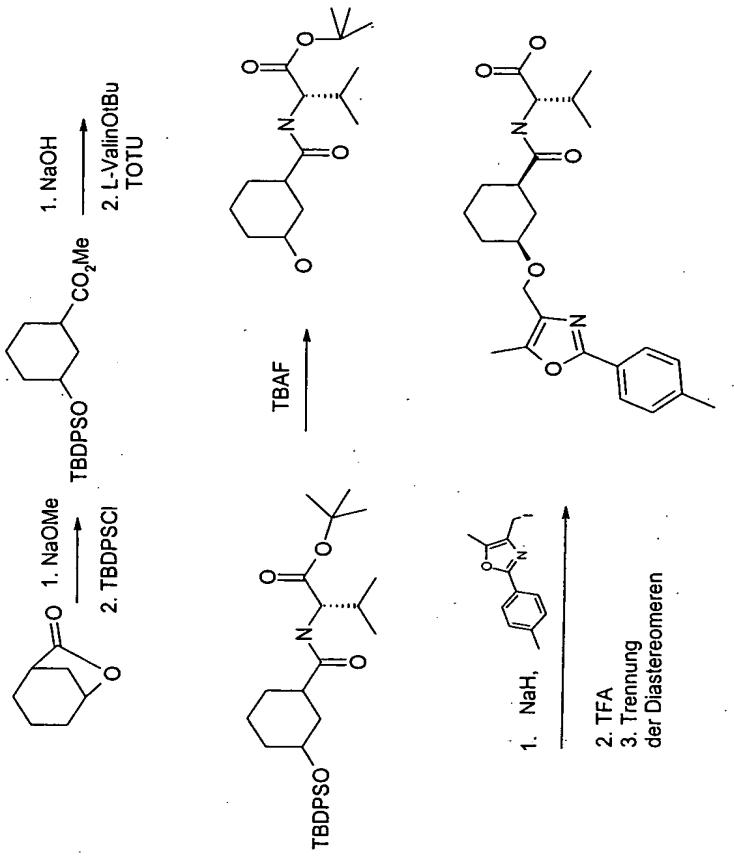
C9H8INOS (305.14), MS(ESI):306 (M+H<sup>+</sup>).

- 15 Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus  
Diacetylmonoxim und 4-Isopropylbenzaldehyd 4-Iodmethyld-2-(4-isopropyl-phenyl)-  
5-methyl-oxazol erhalten.

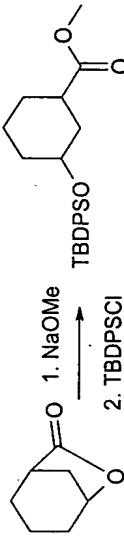


C14H16INO (341.19), MS(ESI):342 (M+H<sup>+</sup>).

- Beispiel 1:**  
(S)-3-Methyl-2-[(1R,3S)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)methoxy]-  
cyclohexancarbonsäure



- (1R,3S)-3-(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-  
cyclohexancarbonsäuremethylester



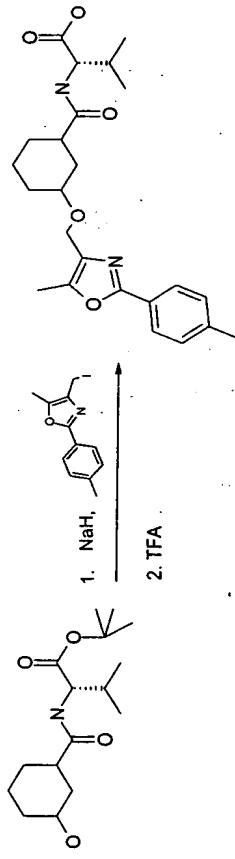
- 10 22 g 6-Oxa-bicyclo[3.2.1]octan-7-one werden in 200 ml Methanol gelöst und mit  
10%iger Natriummethanolatlösung versetzt bis ein pH von 10 erreicht ist. Man  
führt 30 Minuten bei Raumtemperatur nach, dann wird durch Zugabe von

verdünnter Essigsäure neutralisiert und das Gemisch im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst, über  $MgSO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Man erhält 21 g des Methylesters als farbloses Öl. Dieser wird in 200 ml Dimethylformamid gelöst und mit 43 g tert-Butyldiphenylsilylchlorid, 5 13 g Imidazol und 1 g Dimethylaminopyridin versetzt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Methyl-tert.-butylether aufgenommen und mit Wasser gewaschen.

Die organische Phase wird über  $MgSO_4$  getrocknet und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 56,8 g (cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-10 cyclohexancarbonsäuremethylester als gelbes Öl. C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si (396,61), MS(ESI): 397 ( $M+H^+$ ).

- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 5 NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über  $MgSO_4$  getrocknet und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Eluens n-Heptan: Ethylacetat = 2:1 gereinigt. Man erhält 43,0 g 2-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-3(S)-methylbuttersäure-tert-butylester als gelbes Öl. C<sub>22</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>4</sub>Si (537,82), MS(ESI): 538.
- 10 43,0 g 2-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonyl]-amino]-3(S)-methyl-buttersäure-tert-butylester werden in 80 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 80 ml einer 1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran, versetzt. Man röhrt 3 h bei 60°C nach, dann wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand an Kieselgel mit dem Eluens n-Heptan: Ethylacetat = 5:1 => 1:1 gereinigt. Man erhält 18 g eines weißen Feststoffs. Da dieser noch leicht verunreinigt ist werden 8g nochmals einer Kieselgelreinigung unterzogen. Man erhält 6,8 g 2-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-3(S)-methyl-buttersäure-tert-butylester als weißes Feststoff. C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> (299,41), MS(ESI): 300 ( $M+H^+$ ).
- 15 2-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-3(S)-methyl-buttersäure-tert-butylester kann durch chirale HPLC getrennt werden. Man erhält 2-[(1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-3(S)-methyl-buttersäure-tert-butylester (Rt = 4,9 min) und 2-[(1S,3R)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-3(S)-methyl-buttersäure-tert-butylester (Rt = 5,7 min) als farblose Lyophilisate.
- 20 (Chiralpak AD/34 250x4,6; Eluens n-Heptan:Ethanol = 20:1:1+0,1% Trifluoressigsäure).
- 25 Hydroxybenzotriazol und 61,8 ml Hünigsbase zugegeben. Man röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand in Ethylacetat gelöst und dreimal mit gesättigter

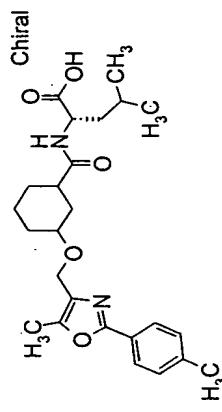
**(S)-3-Methyl-2-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-methyl-2-p-tolyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl-amino]-buttersäure**



- 4.0 g 2-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-3-(5-methyl-2-p-tolyl)-buttersäure-tert-butylester und 6.3 g 4-Iodmethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und portionsweise mit 800 mg Natriumhydrid (60%ig in Paraffinöl) versetzt. Man röhrt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach, danach wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 200 ml Methyl-*tert*-butylether verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der resultierende Rückstand wird in 40 ml Dichlormethan gelöst und mit 20 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man röhrt 5 Stunden bei Raumtemperatur nach. Anschließend werden 100 ml Toluol zugefügt und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Eluens n-Heptan: Ethylacetat = 2:1 => Ethylacetat gereinigt. Man erhält 1.5 g eines braunen Feststoffes. Dieser wird mittels RP-HPLC weiter gereinigt. Man erhält 1.0 g des Diastereomerengemisches (S)-3-Methyl-2-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-methyl-2-p-tolyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl-amino]-buttersäure als farblosen amorphen Feststoff. C24H32N2O5 (428.53), MS(ESI): 429 (M+H<sup>+</sup>).
- Das Diastereomerengemisch (S)-3-Methyl-2-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-methyl-2-p-tolyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl-amino]-buttersäure kann durch chiale HPLC getrennt werden. Man erhält (S)-3-Methyl-2-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-methyl-2-p-tolyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl-amino]-buttersäure (Rt = 6.7 min) und (S)-3-Methyl-2-[(1S,3R)-3-(5-methyl-2-p-tolyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl-amino]-buttersäure (Rt = 5.5 min) als farblose Lyophilisate. (Chiracel AD/H259x4,6; Eluens Acetonitril:Ethanol: Methanol = 45:4:1+0,1% Trifluoressigsäure).

**Beispiel 2**

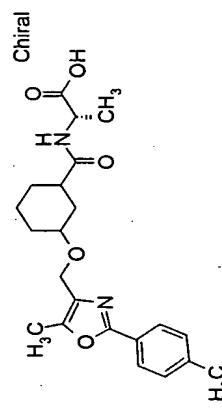
Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonsäure, 4-Iodmethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und (L)-Leucin-*tert*-butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (S)-4-Methyl-2-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-methyl-2-p-tolyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl-amino]-pentansäure erhalten.



C25H34N2O5 (442.56), MS(ESI): 443 (M+H<sup>+</sup>).

10

**Beispiel 3**  
Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonsäure, 4-Iodmethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und (L)-Alanin-*tert*-butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (S)-2-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-Methyl-2-p-tolyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexane-carbonyl-amino]-propinsäure erhalten.

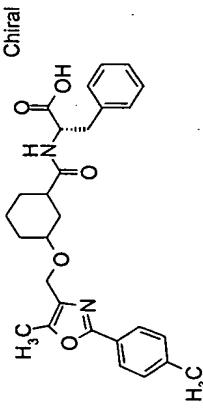


C22H28N2O5 (400.48), MS(ESI): 401 (M+H<sup>+</sup>).

20

**Beispiel 4**

Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonsäure, 4-iodmethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und (L)-Phenylalaninlanin-*tert*-butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (S)-2-{{(1R,3S)/(1S,3)}-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl}-amino)-3-phenyl-propionsäure erhalten.

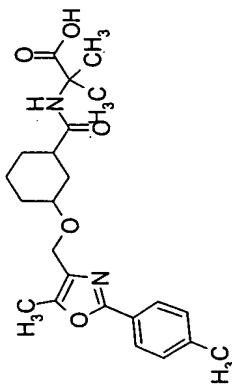


C28H32N2O5 (476.58), MS(ESI): 477 (M+H<sup>+</sup>).

10

**Beispiel 5**

Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonsäure, 4-iodmethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Amino-2-methyl-propionsäure-*tert*-butylesterhydrochlorid das Racemat 2-Methyl-2-{{(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl}-amino}-propionsäure erhalten.

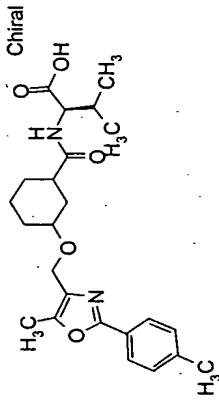


C23H30N2O5 (414.51), MS(ESI): 415 (M+H<sup>+</sup>).

**Beispiel 6**

Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonsäure, 4-iodmethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und (D)-Valin-*tert*-butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (S)-1-{{(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-

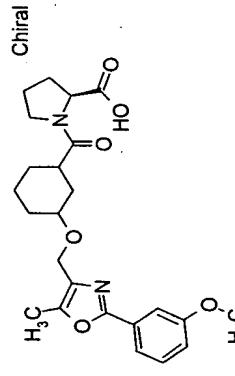
butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (R)-3-Methyl-2-{{(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl}-amino}-buttersäure erhalten.



5 C24H32N2O5 (428.53), MS(ESI): 429 (M+H<sup>+</sup>).

**Beispiel 7**

Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonsäure, 4-iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol und (L)-Prolin-*tert*-butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (S)-1-{{(1R,3S)/(1S,3R)-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl}-pyrrolidine-2-carbonsäure erhalten.



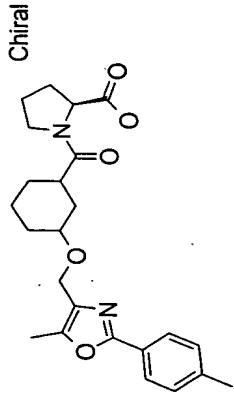
10 C24H32N2O5 (428.53), MS(ESI): 429 (M+H<sup>+</sup>).

**Beispiel 8**

Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonsäure, 4-iodmethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und (L)-Prolin-*tert*-butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (S)-1-{{(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-

20

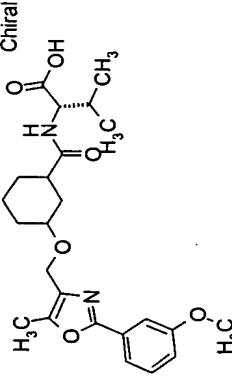
Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl]-pyrrolidine-2-carbonsäure erhalten.



- 5 C24H30N2O5 (426.52), MS(ESI): 427 ( $M+H^+$ ).  
MS(ESI): 443 ( $M+H^+$ ).

10 **Beispiel 9**

Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonylsäure, 4-iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol und (L)-Valin-tert.-butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (S)-2-(1S,3R)-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl]-amino)-3-methyl-buttersäure erhalten.

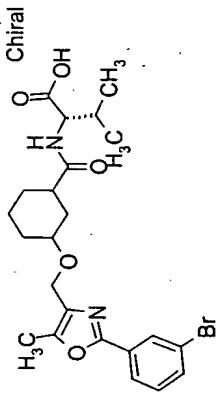


- 5 C24H30N2O6 (444.53), MS(ESI): 445 ( $M+H^+$ ).

20 **Beispiel 10**

Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonylsäure, 4-iodmethyl-2-(3-bromo-phenyl)-5-methyl-oxazol und (L)-

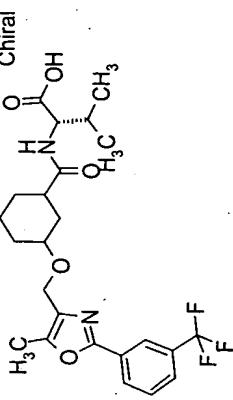
Valin-tert.-butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (S)-2-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-[2-(3-Bromo-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl]-amino)-3-methyl-butyratssäure erhalten.



- 5 C23H29BrN2O5 (493.40), MS(ESI): 493 ( $M+H^+$ ).

10 **Beispiel 11**

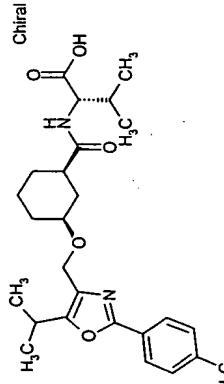
Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonylsäure, 4-iodmethyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol und (L)-Valin-tert.-butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (S)-3-Methyl-2-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-[5-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl]-amino)-buttersäure erhalten.



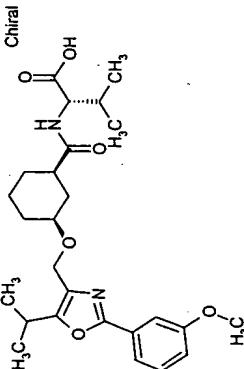
- 15 C24H29F3N2O5 (482.50), MS(ESI): 483 ( $M+H^+$ ).

20 **Beispiel 12**

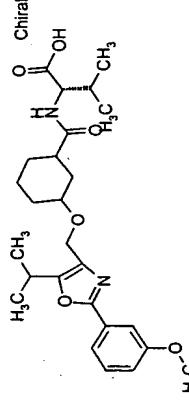
Analog zu Beispiel 1 wurde aus aus 2-[(1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-<sup>(3S)</sup>-isopropyl-oxazol (S)-2-[(1R,3S)-3-(5-isopropyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl]-amino)-3-methyl-buttersäure erhalten.

C26H36N2O5 8456.59, MS(ESI): 457 (M+H<sup>+</sup>).**Beispiel 13**

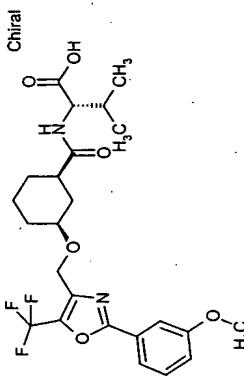
Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-[(1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-<sup>10</sup>(3S)-methyl-buttersäure-tert-butyester und 4-Iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-isopropyl-oxazol (S)-2-[(1R,3S)-3-[5-(3-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl]-amino]-3-methyl-buttersäure erhalten.

C26H36N2O6 (472.59), MS(ESI): 473 (M+H<sup>+</sup>).**Beispiel 14**

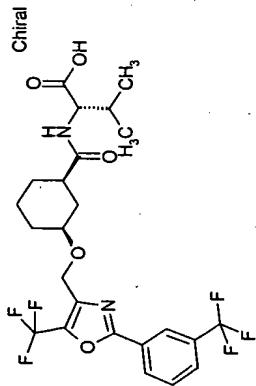
Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonsäure, 4-Iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-isopropyl-oxazol und (L)-Valin-tert.-butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (S)-2-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-[5-(Isopropyl-2-(3-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl]-amino]-3-methyl-buttersäure erhalten.

C26H36N2O6 (472.59), MS(ESI): 473 (M+H<sup>+</sup>).**Beispiel 15**

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-[(1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-<sup>5</sup>(3S)-methyl-buttersäure-tert-butyester und 4-Iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-trifluormethyl-oxazol (S)-2-[(1R,3S)-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-trifluoromethyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl]-amino]-3-methyl-buttersäure erhalten.

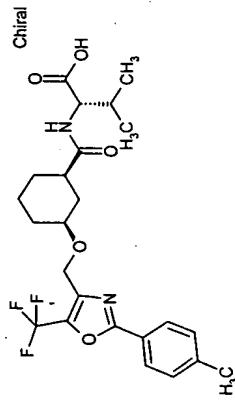
C26H36N2O6 (472.59), MS(ESI): 473 (M+H<sup>+</sup>).**Beispiel 16**

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-[(1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-<sup>15</sup>(3S)-methyl-buttersäure-tert-butyester und 4-Iodmethyl-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-5-trifluormethyl-oxazol (S)-3-[5-(3-Methyl-2-[(1R,3S)-3-[5-trifluoromethyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl]-amino)-20 buttersäure erhalten.

C24H26F6N2O5 (536.48), MS(ESI): 537 (M+H<sup>+</sup>).**Beispiel 17**

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-[(1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester und 4-iodmethyl-2-(4-methyl-phenyl)-5-trifluoromethyl-oxazol (S)-3-Methyl-2-[(1R,3S)-3-(2-p-tolyl-5-trifluoromethyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl]-amino]-buttersäure erhalten.

10

C24H29F3N2O5 (482.50), MS(ESI): 483 (M+H<sup>+</sup>).**Beispiel 18**

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-[(1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester und 4-iodmethyl-2-(4-methyl-phenyl)-5-phenyl-oxazol (S)-2-[(1R,3S)-3-(2-(3-Methoxy-phenyl)-5-ethyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl]-amino]-buttersäure erhalten.

15

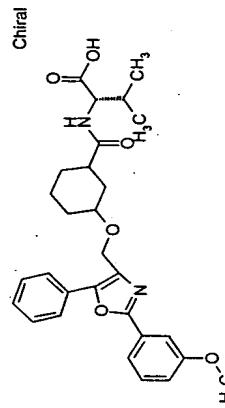
**Beispiel 19**

Analog zu Beispiel 1 wurde aus cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonylsäure, 4-iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-phenyl-oxazol und (L)-Valin-tert.-butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (S)-2-(cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl)-amino]-3-methyl-buttersäure erhalten.

**Beispiel 19**

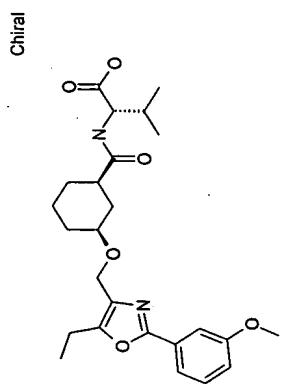
Analog zu Beispiel 1 wurde aus cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonylsäure, 4-iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-phenyl-oxazol und (L)-Valin-tert.-butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (S)-2-(cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl)-amino]-3-methyl-buttersäure erhalten.

10

C29H34N2O5 (506.60), MS(ESI): 507 (M+H<sup>+</sup>).**Beispiel 20**

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-[(1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester und 4-iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-ethyl-oxazol (S)-2-[(1R,3S)-3-(2-(3-Methoxy-phenyl)-5-ethyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl]-amino]-buttersäure erhalten.

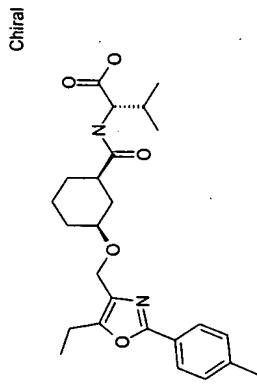
**Beispiel 20**



C25H34N2O6 (458.56), MS(ESI): 459 ( $M+H^+$ ).

5 Beispiel 21

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-[[(1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-[3S]-methyl-buttersäure-tert-butylester 4a und 4-Iodomethyl-2-(4-methyl-phenyl)-5-ethyl-oxazol (S)-3-Methyl-2-[(1R,3S)-3-(5-ethyl-2-p-tolyl-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl]-amino]-buttersäure erhalten.



10

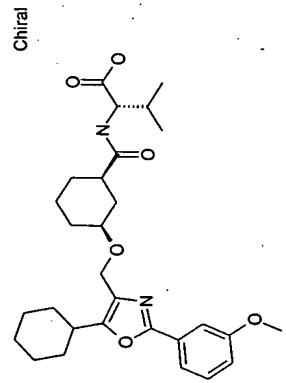
C25H34N2O5 (442.56), MS(ESI): 443 ( $M+H^+$ ).

Beispiel 22

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-[[(1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-[3S]-methyl-buttersäure-tert-butylester und 4-Iodomethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-cyclohexyl-oxazol (S)-2-[(1R,3S)-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-cyclohexyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl]-amino]-3-methyl-buttersäure erhalten.

15

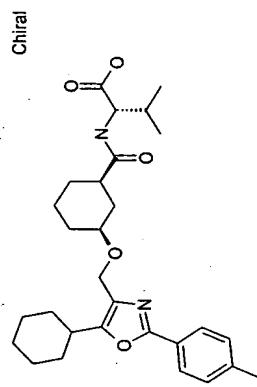
15



C29H40N2O6 (512.65), MS(ESI): 513 ( $M+H^+$ ).

5 Beispiel 23

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-[[(1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-[3S]-methyl-buttersäure-tert-butylester und 4-Iodomethyl-2-(4-methyl-phenyl)-5-cyclohexyl-oxazol (S)-3-Methyl-2-[(1R,3S)-3-(5-cyclohexyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl]-amino]-buttersäure erhalten.

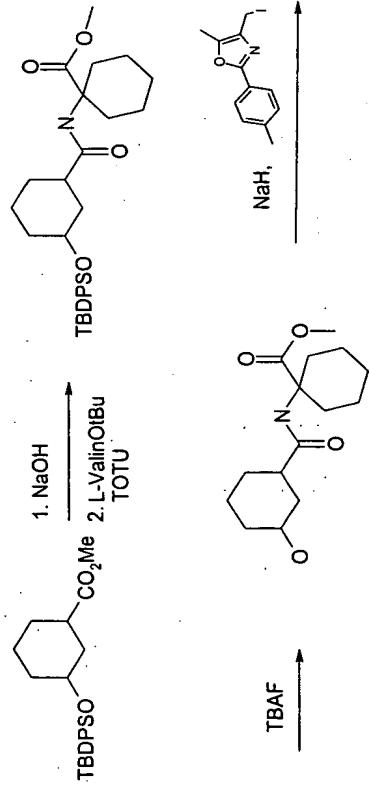


10 C29H40N2O5 (496.65), MS(ESI): 497 ( $M+H^+$ ).

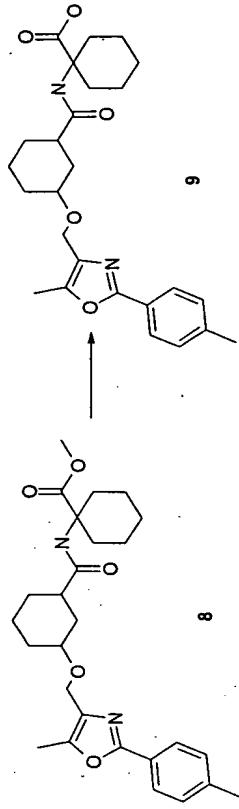
Beispiel 24

15

85



86



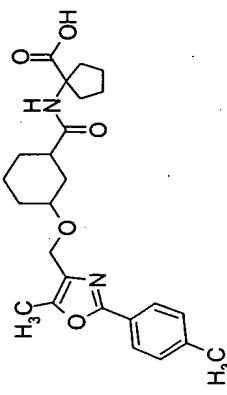
500 mg des Racemats 1-[(cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)methoxy)-cyclohexancarbonyl]-amino]-cyclohexancarbonsäuremethylester werden in 10 ml  
5 tert.-Butanol gelöst und mit 1 ml 10 N KOH versetzt. Es wird 1 Tag unter Rückfluss  
zum Sieden erhitzt. Nach Neutralisation mit 2N HCl wird die organische Phase  
abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die  
vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und  
anschließend die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der resultierende Rückstand  
10 wird durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält 170 mg 1-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-  
Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)methoxy]-cyclohexancarbonyl]-amino]-cyclohexane-  
carbonsäure als farbloses Lyophilisat. C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (454.47), MS(ESI): 455( M +  
H<sup>+</sup>).

15

**Beispiel 25**

Analog zu Beispiel 24 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-  
15 cyclohexancarbonsäure, 1-Amino-cyclohexancarbonsäuremethylesterhydrochlorid  
und 4-Iodomethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol das Racemat 1-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-  
5 Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)methoxy]-cyclohexancarbonyl]-amino)-  
cyclanhexancarbonsäuremethylester erhalten. C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>(468,60), MS(ESI):  
469.

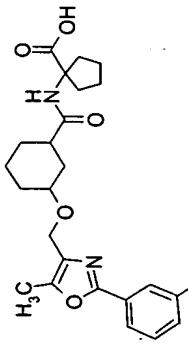
10 1-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)methoxy]-  
cyclanhexancarbonyl]-amino]-cyclohexane-carbonsäure



C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (440.54), MS(ESI): 441 (M + H<sup>+</sup>).

### Beispiel 26

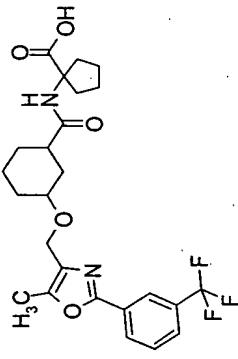
- 5 Analog zu Beispiel 24 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonsäure, 1-Amino-cyclopentancarbonsäuremethylesterhydrochlorid und 4-Iodomethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol das Racemat 1-((1R,3S)/(1S,3R))-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl-amino]-cyclopentancarbonsäure erhalten.
- 10



C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (456.54), MS(ESI): 457 (M + H<sup>+</sup>).

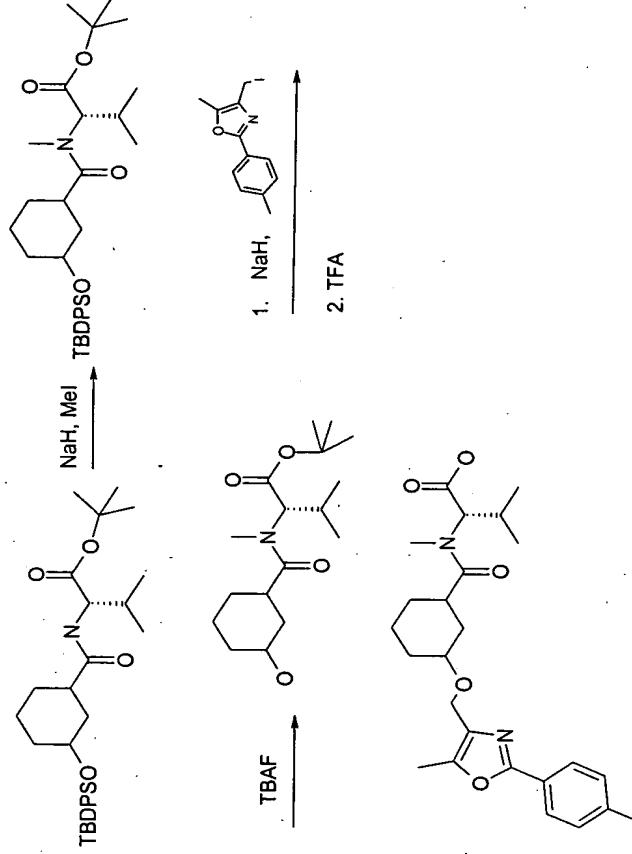
### Beispiel 27

- 15 Analog zu Beispiel 24 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonsäure, 1-Amino-cyclopentancarbonsäuremethylesterhydrochlorid und 4-Iodomethyl-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol das Racemat 1-((1R,3S)/(1S,3R))-3-[5-Methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl-amino]-cyclopentancarbonsäure erhalten.
- 20

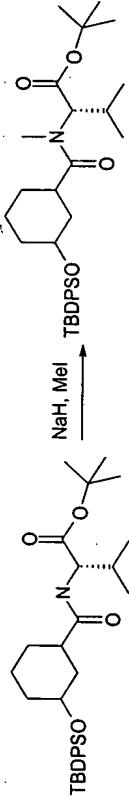


C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (494.52), MS(ESI): 495 (M + H<sup>+</sup>).

### Beispiel 28



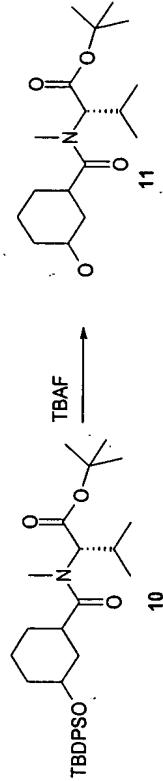
2-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonyl]-methyl-amino]-3-methyl-buttersäure-tert-butylester



220 mg Natriumhydrid (60%ig in Paraffinöl) werden in 20 ml Dimethylformamid suspendiert. Zu dieser Suspension werden 2 g des Diastereomerengemisches 2-{{cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonyl}-amino}-{(3S)-methylbuttersäure-tert-butylester gelöst in 10 ml Dimethylformamid; zugegeben. Man röhrt 15 Minuten bei Raumtemperatur nach, dann wird 0,5 ml Methyljodid zugeropft. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 200 ml Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

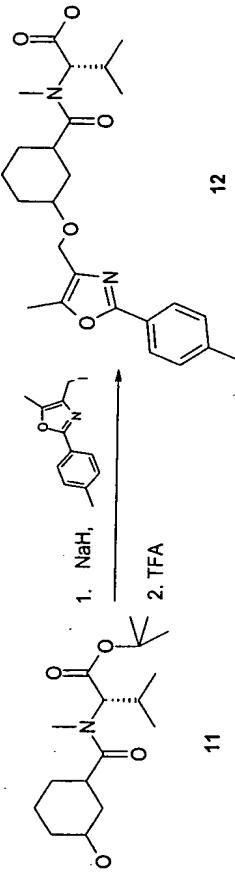
Man erhält 2,3,9-2-[(R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexanecarbonyl]-methyl-amino]-3-methyl-buttersäure-tert-butylester als gelbes Öl. C<sub>33</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>4</sub>Si (551,85), MS(ESI): 552 (M + H<sup>+</sup>).

butyl ester  
2-[(*cis*-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl)-methyl-amino]-3-methyl-buttersäure -tert-



2,3 g des Diastereomerengemisches 2-[(cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonyl)-methyl-amino]-3-methyl-buttersäure-tert-butylester werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 6 ml einer 1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran, versetzt. Man führt 2 Stunden bei 60°C nach, dann wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand an Kieselgel mit dem Eluens n-Heptan: Ethylacetat = 2:1 => Ethylacetat gereinigt. Man erhält 970

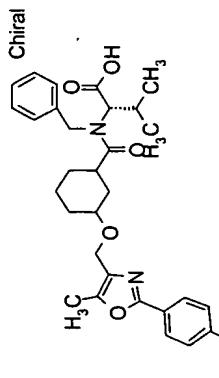
mg 2-[(1*R*,3*S*)/(1*S*,3*R*)-3-Hydroxy-cyclohexan carbonyl]-methyl-amino]-3-methylbuttersäure-tert-butylester als gelbes Öl. C17H31NO4 (313,44), MS(ESI): 314 (M + H<sup>+</sup>), Rf(n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0,18.



10 150 mg Natriumhydrid (60%ig in Paraffinöl) werden in 5 ml Dimethylformamid suspendiert. Zu dieser Suspension werden 970 mg des Diastereomerengemisches 2-[*cis*-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-methyl-amino]-3-methyl-buttersäure -tert-butylester, gelöst in 10 ml Dimethylformamid, zugegeben. Man röhrt 15 Minuten bei Raumtemperatur nach, dann werden 1.5 g 4-Iodmethy-5-methyl-2-p-toly-oxazol, gelöst in 10 ml Dimethylformamid, zugekropft. Nach 2 Stunden Röhren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 200 ml Methyl-tert.-butyl-ether verdünnt und dreimal mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der resultierende Rückstand wird in 10 ml Dichlormethan gelöst und mit 5 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur nach. Dann wird 50 ml Toluol zugegeben und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Nach Gefrierrocknung erhält man 105 mg 3-Methyl-2-(methyl-[*cis*-(5-methyl-2-p-toly)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan carbonyl)-amino]-buttersäure als weißes Lyophilisat. C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (442.56) MS(ESI): 443(M + H<sup>+</sup>).

**Beispiel 29**

Analog zu Beispiel 28 wurde aus dem Diastereomerengemisch 2-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonyl]-amino]-{3(S)-methylbuttersäure-tert-butylester, Benzylbromid und 4-Iodomethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol das Diastereomerengemisch (S)-2-[Benzyl-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl]-amino]-3-methylbuttersäure erhalten.



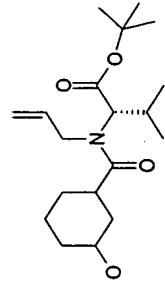
13

C19H38N2O5 (518.66), MS(ESI): 519 (M + H<sup>+</sup>).

10

**Beispiel 30**

Analog zu Beispiel 28 wurde aus dem Diastereomerengemisch 2-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonyl]-amino]-{3(S)-methylbuttersäure-tert-butylester und Allylbromid das Diastereomerengemisch 2-[Allyl-((1R,3S)/(1S,3R)-3-hydroxy-cyclohexancarbonyl)-amino]-3-methylbuttersäure-tert-butylester erhalten.

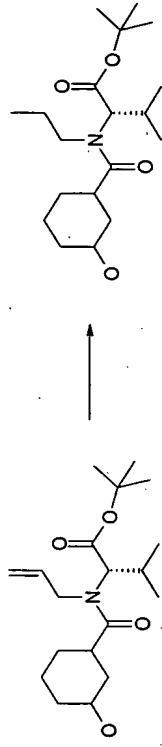


14

C19H33NO4 (339.48), MS(ESI): 340 (M + H<sup>+</sup>).

20

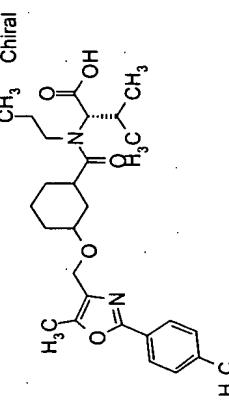
2-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-propyl-amino]-3-methylbuttersäure-tert-butylester



15

1g des Diastereomerengemisches 2-[Allyl-((1R,3S)/(1S,3R)-3-hydroxy-cyclohexancarbonyl)-amino]-3-methylbuttersäure-tert-butylester werden in 30 ml Methanol gelöst und mit 100 mg Palladium (10% auf Kohle) versetzt. Es wird 3 h unter einer Wasserstoffatmosphäre bei 5 bar gerührt. Anschließend wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 1g 2-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl)-propyl-amino]-3-methylbuttersäure-tert-butylester als farbloses Öl. C19H35NO4 (341.50), MS(ESI): 342 (M + H<sup>+</sup>).

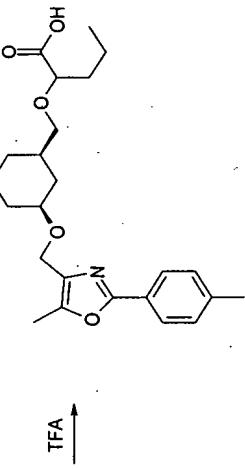
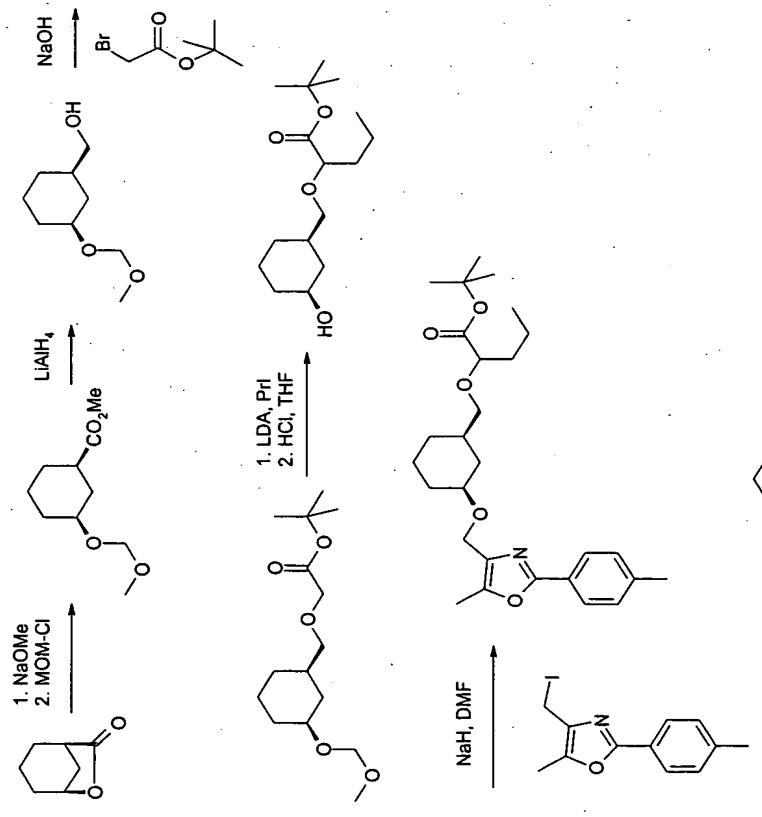
Analog zu Beispiel 28 wurde aus dem Diastereomerengemisch 2-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl)-propyl-amino]-3-methylbuttersäure-tert-butylester und 4-Iodomethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol das Diastereomerengemisch (S)-3-Methyl-2-[(1R,3S)/(1R,3S)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl]-propyl-amino]-buttersäure erhalten.



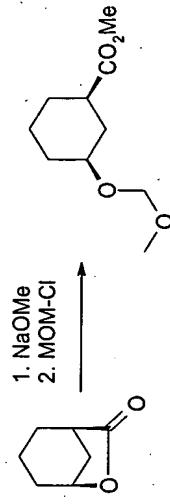
C27H38N2O5 (470.61), MS(ESI): 342 (M + H<sup>+</sup>).

20

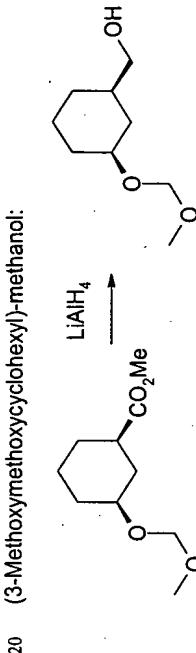
**Beispiel 31:**  
2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonsäuremethylester:



3-(Methoxymethoxy)-cyclohexancarbonsäuremethylester:

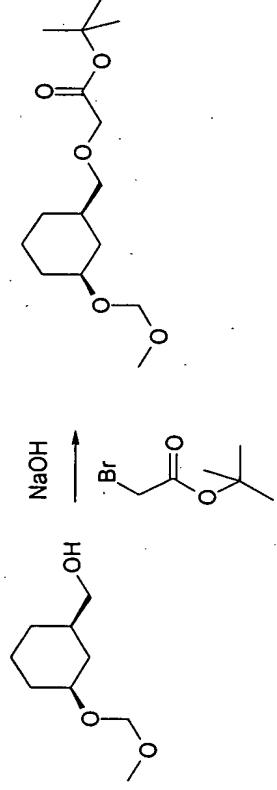


- 15 g 6-Oxa-bicyclo[3.2.1]octan-7-on werden in 150 ml Methanol gelöst, mit 13 g Natriummethanolat versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 13,7 ml Eisessig zugegeben, und das Lösungsmittel wird im Vakuum weitgehend abdestilliert. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und dreimal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Man erhält 18,8 g des Methylesters als farbloses Öl. Dieser wird in 150 ml Dichlormethan gelöst und mit 19,2 g Methoxymethylchlorid und 23,2 g Diisopropylethylamin versetzt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 250 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und 200 ml Wasser versetzt, die organische Phase wird abgetrennt. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 22,2 g 3-(Methoxymethoxy)-cyclohexancarbonsäuremethylester als gelbes Öl. C10H18O<sub>4</sub> (202), MS(ESI): 203 (MH<sup>+</sup>).
- 10 1. NaOMe  
2. MOM-Cl
- 15 1. LiAlH<sub>4</sub>
- 20 1. NaOMe  
2. LiAlH<sub>4</sub>

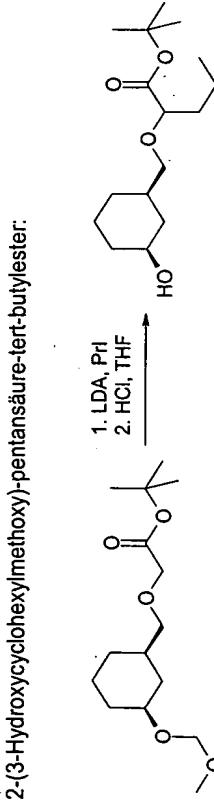


- 9,0 g 3-Methoxymethoxy-cyclohexancarbonsäuremethylester werden in 280 ml Diethylether gelöst und mit 2,2 g LiAlH<sub>4</sub> versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4 h werden bei 0°C 10 ml Ethylacetat und anschließend 15 ml 10N NaOH zugetropft. Die Suspension wird 1 h gerührt und mit MgSO<sub>4</sub> versetzt, über Celite
- 25

filtriert, und das Filtrat eingeengt, wobei 7,0 g (3-Methoxymethoxy-cyclohexyl)-methanol als farbloses Öl erhalten werden. C9H18O3 (174), MS(ESI): 175 ( $M^+$ ).



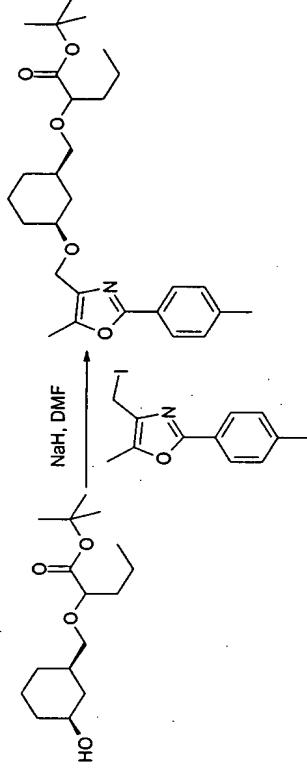
1.0 g (3-Methoxymethoxy-cyclohexyl)-methanol und 3,3 g Bromessigsäure-tert-butylester werden in 30 ml Toluol gelöst und mit 0,50 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat versetzt. Die Suspension wird auf 10°C gekühlt. 10 ml 50% NaOH werden zur Suspension gegeben. Die Mischung wird auf Raumtemperatur kommen lassen und nach 3 h wird die wäßrige Phase abgetrennt und mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Nach Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 10/1 -> 2/1) werden 1,10 g (3-Methoxymethoxy-cyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester als farbloses Öl erhalten. C15H28O5 (288), LCMS(ESI): 306 ( $M^+ + H_2O$ ).



200 mg (3-Methoxymethoxy-cyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester werden in 5 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C (Trockeneis/Aceton-Bad)

gekühlt. Anschließend werden 0,7 ml 2M Lithiumdiisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran/Hexanfraktion zugetropft. Die Lösung wird zunächst bei -78 °C gerüttelt, dann auf 0°C erwärmt (Eisbad) und 20 min bei dieser Temperatur gerüttelt. Dann werden 600 mg Propyliodid in 2 ml Tetrahydrofuran zugegeben, und die Lösung wird weitere 2,5 h bei 0°C gerüttelt. 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung werden zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt (Ausbeute: 240 mg Rohprodukt). Der Rückstand wird in 2 ml Tetrahydrofuran aufgenommen, mit 0,5 ml konz. HCl versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerüttelt. Die Mischung wird mit Wasser und Methyl-tert-butylether verdünnt, die Phasen werden getrennt, und die wäßrige Phase wird mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Dabei werden 130 mg 2-(3-

15 Hydroxycyclohexylmethoxy)-pentansäure-tert-butylester als gelbes Öl erhalten. NMR(<sup>1</sup>CDCl<sub>3</sub>) Diastereomerengemisch: 3.55-3.67 (m, 2H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.07-3.18 (m, 1H), 1.91-2.13 (m, 2H), 1.11-1.82 (m, 14H), 1.48 (s, 9H).

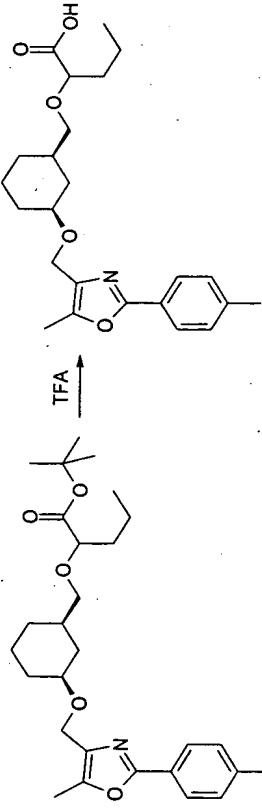


25 130 mg 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-pentansäure-tert-butylester werden in 3 ml Dimethylformamid gelöst und mit 20 mg NaH (95%) versetzt. Nach 60 min Röhren werden bei 0°C 350 mg 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethyliodid in 1 ml

Dimethylformamid zugegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Anschließend werden 10 ml Methyl-tert-butylether, 5 ml Wasser und 10 ml gesättigte NaCl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird einmal mit Methyl-tert-butylether extrahiert, die organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Heptan/Ethylacetat 9/9/1 -> 10/1). 20 mg des rohen 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-buttersäure-tert-butylesters werden als gelbes Öl erhalten. C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>5</sub> (471), LCMS (ES<sup>+</sup>): 472 (MH<sup>+</sup>).

10

2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-pentansäure:



15

20 mg 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-pentansäure-tert-butylester werden in 1 ml Trifluoresigsäure über Nacht gerührt. Die Lösung wird vollständig eingeeengt und per HPLC gereinigt, wobei 15 mg 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-pentansäure 7 erhalten werden. C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub> (415), MS(ES<sup>+</sup>) 416 (MH<sup>+</sup>).

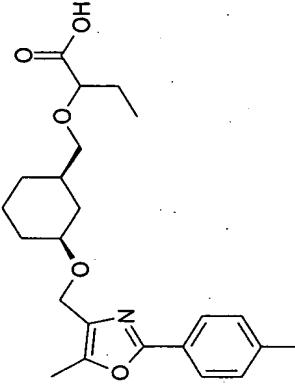
**Beispiel 32**

Analog zu Beispiel 31 erhält man aus (3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester, Methyliodid und 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethyliodid 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-propionsäure. C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub> (387), LCMS(ES<sup>+</sup>) 388 (MH<sup>+</sup>).

25

**Beispiel 33**

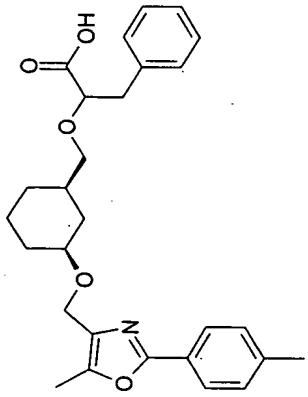
Analog zu Beispiel 31 erhält man aus (3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester, Ethyliodid und 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethyliodid 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-buttersäure. C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub> (401), LCMS(ES<sup>+</sup>) 402 (MH<sup>+</sup>).



10

**Beispiel 34**  
Analog zu Beispiel 31 erhält man aus (3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester, Benzylbromid und 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethyliodid 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-3-phenylpropionsäure. C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub> (463), LCMS(ES<sup>+</sup>) 464 (MH<sup>+</sup>).

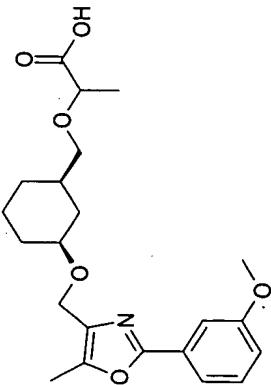
15



Beispiel 35

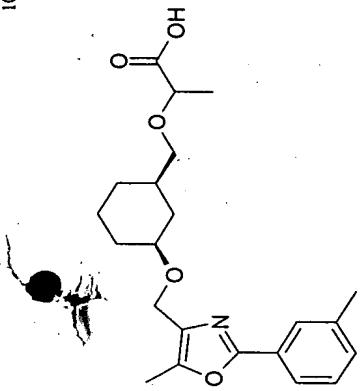
Analog zu Beispiel 31 erhält man aus (3-Methoxymethoxy)clohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester, Methyliodid und 5-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-oxazol-4-ylmethyliodid 2-[3-(5-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-propinsäure. C22H29NO6 (403), LCMS(ES<sup>+</sup>) 404(MH<sup>+</sup>).

- essigsäure-tert-butylester, Methyljodid und 5-Methyl-2-(3-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-ylmethyliodid 2-[3-(5-Methyl-2-(3-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-propionsäure. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub> (441), LCMS (ES+)  
442 (M<sup>+</sup>).



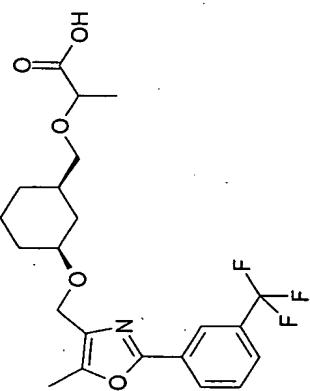
Beispiel 36

Analog zu Beispiel 31 erhält man aus (3-Methoxymethoxy cyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester, Methyliodid und 5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethyliodid 2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-propionsäure. C23H31NO5 (401), LCMS(ES+) 402 (MH<sup>+</sup>).



Beispiel 37

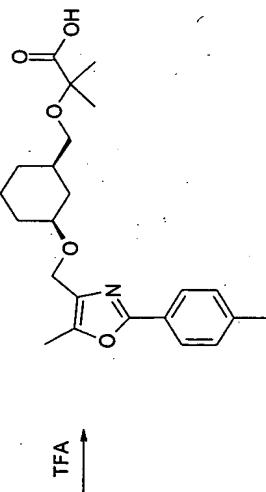
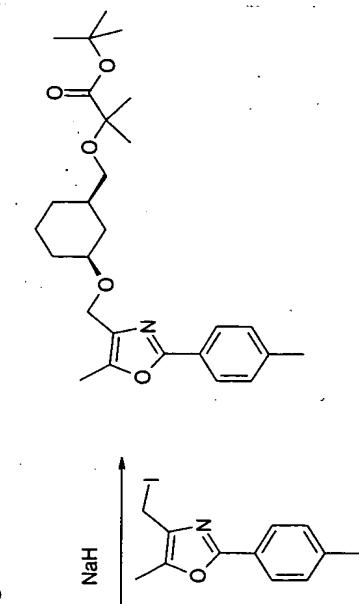
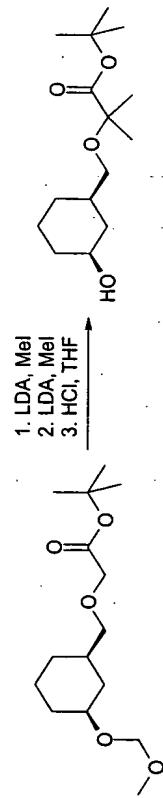
5 Analog zu Beispiel 31 erhält man aus (3-Methoxymethoxy/cyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester, Methyljodid und 5-Methyl-2-(3-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-ylmethyljodid 2-[3-(5-Methyl-2-(3-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-propionsäure. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub> (441), LCMS (ES+) 442 (M<sup>+</sup>).



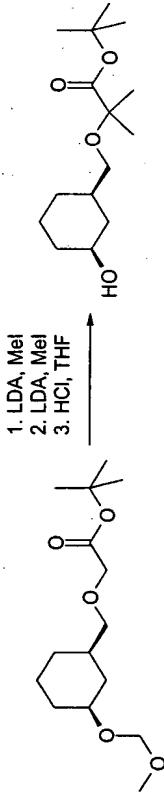
Beispiel 38

2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl)-oxazol-4-yl(methoxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure.

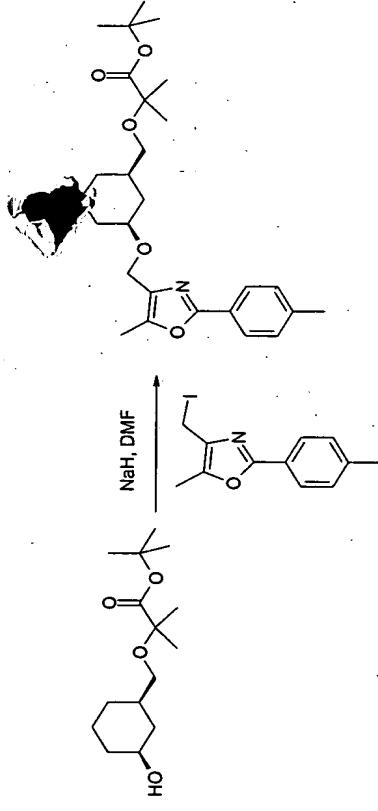
*5* 300 mg (*S*-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester werden in 5 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C (Trockeneis/Aceton-Bad) gekühlt. Anschließend werden 1,5 ml 2M Lithiumdiisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran/Hexanfraktion zugetropft. Die Lösung wird zunächst bei -78°C 90 min gerührt, dann auf 0°C erwärmt (Eisbad) und mit 1,41 g Methyljodid in 1,5 ml Tetrahydrofuran zugegeben, und die Lösung wird 1 h bei 0°C gerührt. 1 ml HCl (konz.) wird zugesetzt und die Phasen werden getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt (Ausbeute: 320 mg Rohprodukt). Das Rohprodukt wird in 5 ml abs. Tetrahydrofuran gefößt und auf -78°C (Trockeneis/Aceton-Bad) gekühlt. Anschließend werden 1,5 ml 2M Lithiumdiisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran/Hexanfraktion zugetropft. Die Lösung wird zunächst bei -78°C 90 min gerührt, dann auf 0°C erwärmt (Eisbad) und mit 1,41 g Methyljodid in 1,5 ml Tetrahydrofuran zugegeben, und die Lösung wird 1 h bei 0°C gerührt. 1 ml HCl (konz.) wird zugesetzt und die Phasen werden getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt (Ausbeute: 350 mg Rohprodukt). Der Rückstand wird in 1 ml Tetrahydrofuran aufgenommen, mit 1 ml konz. HCl versetzt und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit Wasser und Ethylacetat verdünnt, die Phasen werden getrennt, und die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 2/1) chromatographiert, wobei 200 mg 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropiionsäure-tert-butylester als gelbes Öl erhalten werden. C15H28O4 (272,20), MS(ESI): 273,4 (MH<sup>+</sup>).



*5* 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropiionsäure-tert-butylester:

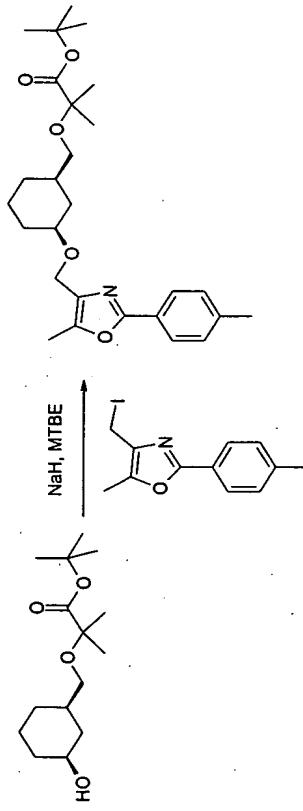


*25* 2-[3-(5-Methyl-2-p-toly-oxazol-4-yl)methoxy]-cyclohexyl(methoxy)-2-methylpropiionsäure-tert-butylester:  
*30* mS(ESI): 273,4 (MH<sup>+</sup>).



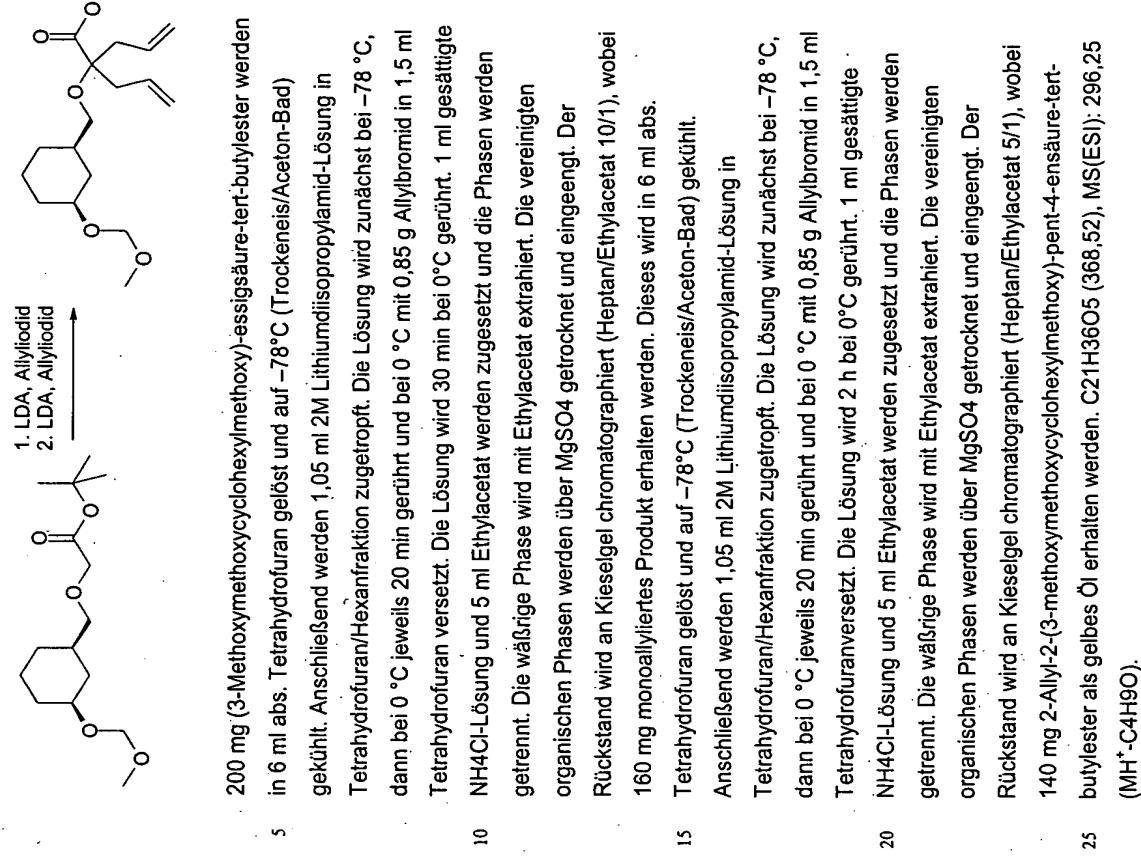
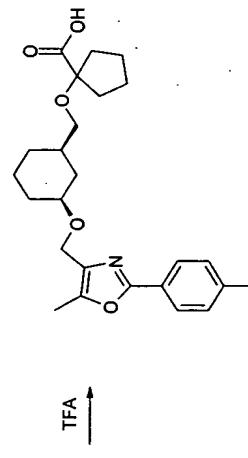
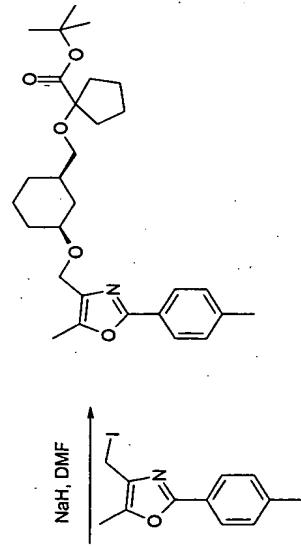
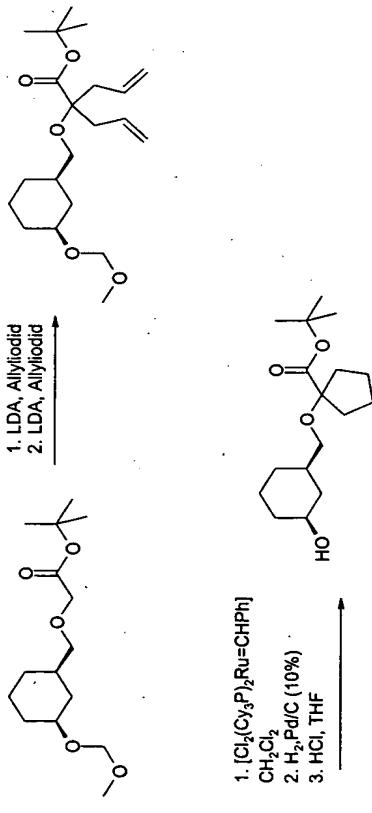
- 5 200 mg 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropiionic acid tert-butyl ester werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 20 mg NaH (95%) versetzt. Nach 60 min Röhren bei Raumtemperatur werden bei 0°C 460 mg 5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethyliodid in 1,5 ml Dimethylformamid zugegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Anschließend werden 10 ml Methyl-tert-butylether und 10 ml gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird einmal mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Heptan/Ethylacetat 5/1 -> 1/1). 200 mg des rohen 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropiionic acid tert-butyl esters werden als gelbes Öl erhalten. C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>5</sub> (457), LCMS(ESI): 458 (MH<sup>+</sup>).

Verbesserte Synthese von 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropiionic acid tert-butyl ester:



- 5 20 25
- 50 mg 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropiionic acid tert-butyl ester werden in 0,5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 22 mg NaH (60%) versetzt. Nach 30 min Röhren werden bei Raumtemperatur 112 mg 5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethyliodid zugegeben. Die Mischung wird 10 min ins Ultraschallbad gegeben und anschließend 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 10 ml Methyl-tert-butylether und 10 ml Wasser zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird einmal mit Methyl-tert-butylether extrahiert, die organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Heptan/Ethylacetat 5/1 -> 1/1), 60 mg des rohen 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropiionic acid tert-butyl esters werden als gelbes Öl erhalten. C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>5</sub> (457), LCMS(ESI): 458 (MH<sup>+</sup>).
- 10 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropiionic acid tert-butyl ester:
- 15 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropiionic acid tert-butyl ester:
- 20 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropiionic acid tert-butyl ester:
- 25 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropiionic acid tert-butyl ester:

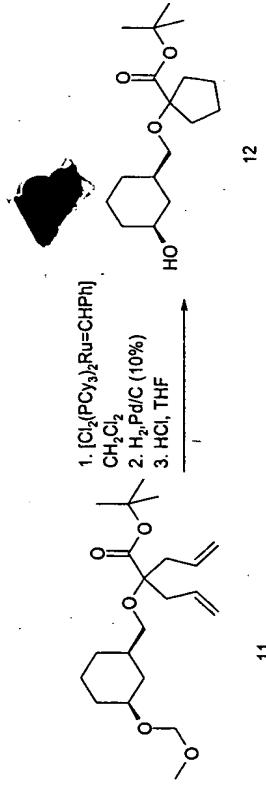
**Beispiel 39:**  
1-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-  
cyclopentancarbonsäure:



(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-cyclopentancarbonsäure-tert-butylester:

(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-cyclopentancarbonsäure-tert-butylester:

107



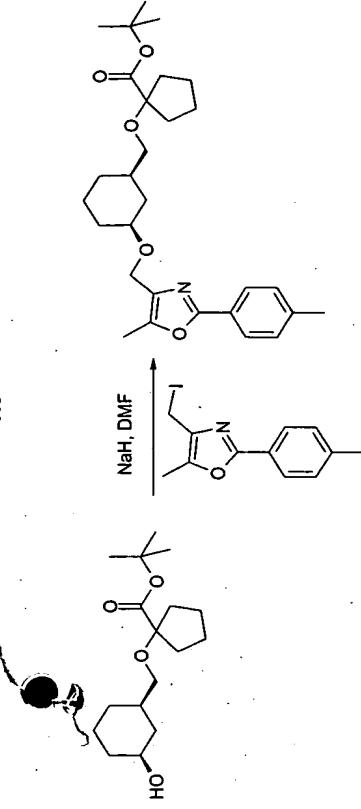
140 mg 2-Allyl-2-(3-methoxymethoxy)cyclohexylmethoxy)-pent-4-ensäure-tert-

butylester werden in 5 ml Dichlormethan gelöst, unter einer Ar-Atmosphäre mit 10 mg Grubbs-Katalysator ( $\text{Cl}_2(\text{Cy}_3\text{P})_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ ) versetzt und bei  $40^\circ\text{C}$  48 h gerührt. 5 Kieselgel filtriert. 100 mg 1-(3-Methoxymethoxy)cyclohexylmethoxy)-cyclopentanecarbonsäure-tert-butylester werden als braunes Öl erhalten. Dieses wird in 2 ml MeOH gelöst, entgast und mit Ar gesättigt. Dann werden 30 mg Pd/C (10%) zugegeben und erneut entgast. Die Lösung wird mit Wasserstoff gesättigt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Verdünnen mit 20 ml Ethylacetat und Filtration über Celite liefern 100 mg rohen 1-(3-Methoxymethoxy)cyclohexylmethoxy)-cyclopentanecarbonsäure-tert-butylester.

Dieser wird in 2 ml Tetrahydrofuran aufgenommen, mit 0,5 ml HCl (konz.) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung neutralisiert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 99/ -> 10/1) liefert 20 mg eines Produktgemisches, das den gewünschten 1-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-cyclopentanecarbonsäure-tert-butylester lt. LCMS enthält. Dieses Gemisch wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. 15

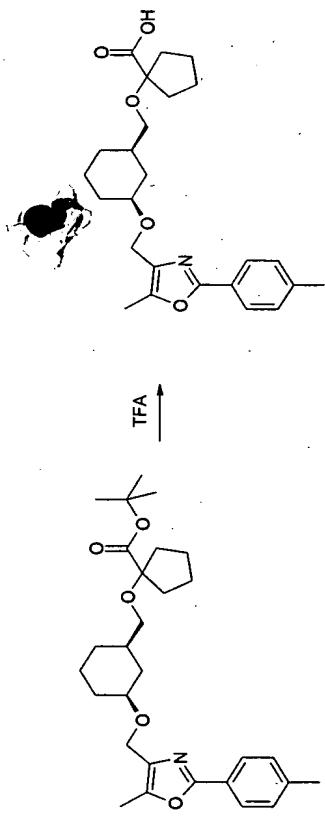
20 1-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-cyclopentanecarbonsäure-tert-butylester.

108



- 5 57 mg 1-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-cyclopentanecarbonsäure-tert-butylester werden in 3 ml Dimethylformamid gelöst und mit 10 mg NaH versetzt. Die Suspension wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt, dann auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und tropfenweise mit 150 mg Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethyljodid in 1 ml Dimethylformamid versetzt. Die Suspension wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Methyl-tert-butylether und gesättigter NaCl-Lösung verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 99/ -> 10/1) liefert 20 mg eines Produktgemisches, das den gewünschten 1-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-cyclopentanecarbonsäure-tert-butylester lt. LCMS enthält.
- 10 Dieses Gemisch wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. C29H41NO5 (483,65), LCMS (ESI): 484,2 ( $\text{M}^+$ ).
- 15
- 20 1-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-cyclopentanecarbonsäure-tert-butylester.

109



20 mg verunreinigter 1-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)methoxy]-

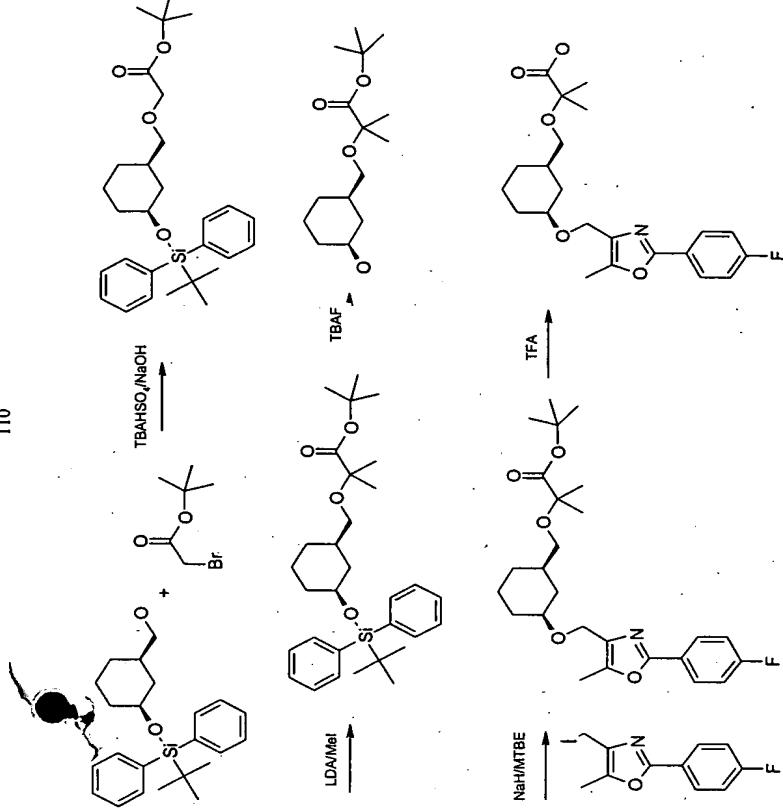
cyclopentancarbonsäure-tert-butylester wird in 1 ml

5 Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Lösung wird vollständig eingeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Heptan/Ethylacetat 10/1 -> 1/1 -> Methyl-tert-butylether), wobei 7,5 mg 1-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)methoxy]-cyclopentancarbonsäure erhalten werden. C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub> (427,55); LCMS 428,2 (MH<sup>+</sup>).  
10

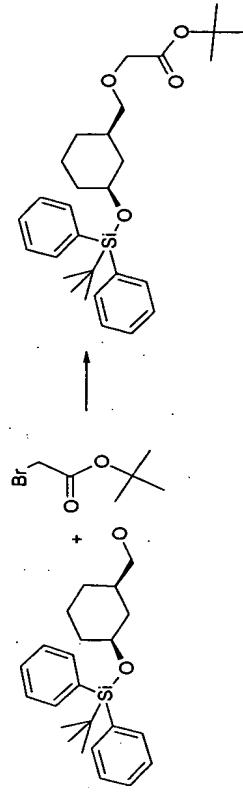
**Beispiel 40:**

10

110



5 3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexylmethoxy]-essigsäure-tert-butylester

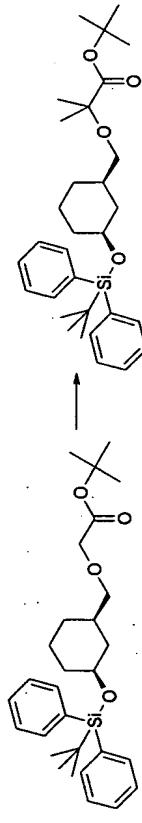


10 25 g [3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-methanol werden zusammen mit 40 g Bromessigsäure-tert-butylester und 6,9 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 300 ml Toluol gelöst und anschließend bei

0 °C 200 ml NaOH (50%ig) zugetropft. Bei 0 °C wird 1 h gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird entfernt und mit 3 x 100 ml Methyl-tert-butylether extrahiert. Nach der dritten Extraktion wird die wässrige Phase angeseuert und nochmals mit 200 ml Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 27,8 g des 3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexylmethoxy-essigsäure-tert-butylesters als gelbes Öl.  
 $C_{29}H_{42}O_4Si$  (482.74), MS(ESI): 483 (M + H<sup>+</sup>)

10

2-[3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methyl-propionsäure-tert-butylester



15

- Rohprodukt wird an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 50:1 → 10:1) gereinigt. Man erhält 16 g des 2-[3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methyl-propionsäure-tert-butylesters als hellgelbes Öl.  
 $C_{31}H_{46}O_4Si$  (510.80), MS(ESI): 511 (M + H<sup>+</sup>)
- 5
- 20,0 g des 3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexylmethoxy-essigsäure-tert-butylesters werden in einem ausgeheizten 1L-Dreihals-Kolben vorgelegt, in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, auf -78 °C gekühlt und 83 ml Lithiumdipropylamid (2N in Tetrahydrofuran) langsam zugetropft, so dass die InnenTemperatur nicht über -65 °C ansteigt. Anschließend wird auf 0 °C erwärmt und 1 h gerührt, wobei sich die Lösung gelb färbt. Nach erneutem Abkühlen auf -70 °C werden 35,27 g Methyljodid zugetropft und 3 h bei 0 °C gerührt.
- 25 Reaktionskontrolle (DC und LCMS) ergibt die Bildung eines neuen Produktes (Monomethyl Verbindung).
- Das Reaktionsgemisch wird mit 200 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit Wasser/Methyl-tert-butylether extrahiert. Man erhält das Rohprodukt als dunkelrotes Öl, welches ohne Aufreinigung in der gleichen Reaktionssequenz zur geminalen Dimethylverbindung umgesetzt wird. Das

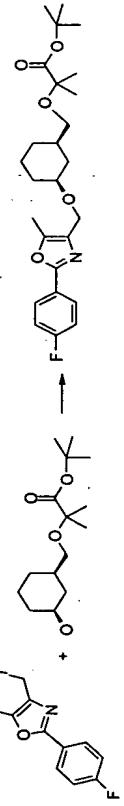
**2-(3-Hydroxy-cyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylester**



5 16 g des 2-[3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methyl-propionsäure-tert-butylesters werden in 100 ml Acetonitil gelöst und mit 62 ml Tetrabutylammoniumfluorid (1 N Lösung in Tetrahydrofuran) versetzt. Nach 2 h Röhren bei 60 °C ist die Reaktion beendet und es wird im Vakuum eingeeignet. Der Rückstand wird aus Wasser/Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 15:1 → 1:1) gereinigt. Man erhält 16 g des Produktes 2-(3-Hydroxy-cyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylester als farbloses Öl.

15  $C_{15}H_{28}O_4$  (272.39), MS(ESI): 273 (M + H<sup>+</sup>)

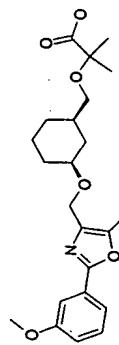
2-[3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy]-2-methyl-propionsäure-tert-butylester als farbloses Öl.



20

- Beispiel 41:  
25 Analog zu Beispiel 40 erhält man aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylester und 2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyliodid 2-[1(S,3R)-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy]-2-methyl-propionsäure.

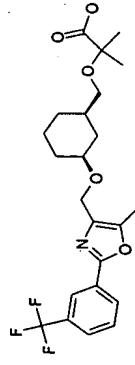
anschließend über HPLC gereinigt. Man erhält 0.08 g der Verbindung 2-[3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy]-2-methyl-propionsäure-tert-butylester als farbloses Öl  
 $C_{26}H_{36}FNO_5$  (461.58), MS(ESI): 462 (M + H<sup>+</sup>)



$C_{21}H_{31}NO_6$  (417,50) MS(ESI): 418 ( $M + H^+$ )

**Beispiel 42:**

Analog zu Beispiel 40 erhält man aus 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 2-(3-Trifluormethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyliodid 2-[(1S,3R)-3-[2-(3-Trifluormethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy]-2-methyl-propionsäure.

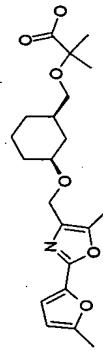


10

$C_{23}H_{28}F_3NO_5$  (455,47) MS(ESI): 456 ( $M + H^+$ )

**Beispiel 43:**

Analog zu Beispiel 40 erhält man aus 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-methyl-2-(5-methyl-furan-2-yl)-oxazol-4-ylmethyliodid 2-Methyl-2-[(1R,3S)-3-[5-methyl-2-(5-methyl-furan-2-yl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy]-propionsäure.



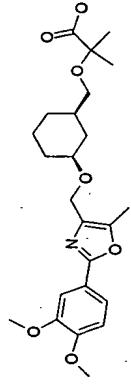
20

$C_{21}H_{29}NO_6$  (391,46) MS(ESI): 392 ( $M + H^+$ )

**Beispiel 44:**

Analog zu Beispiel 40 erhält man aus 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyliodid 2-[(1R,3S)-3-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy]-2-methyl-propionsäure.

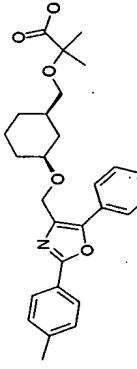
5



$C_{24}H_{33}NO_7$  (447,53) MS(ESI): 448 ( $M + H^+$ )

10

**Beispiel 45:**  
Analog zu Beispiel 40 erhält man aus 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-Phenyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethyliodid 2-Methyl-2-[(1R,3S)-3-(5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-propionsäure



$C_{28}H_{33}NO_5$  (463,57) MS(ESI): 464 ( $M + H^+$ )

**Beispiel 46:**

Analog zu Beispiel 40 erhält man aus 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethyliodid 2-Methyl-2-[(1R,3S)-3-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy]-propionsäure

25

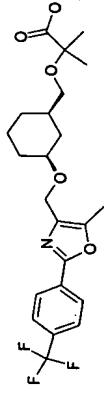
**Beispiel 47:**

$C_{21}H_{29}NO_6$  (391,46) MS(ESI): 392 ( $M + H^+$ )

**Beispiel 48:**

Analog zu Beispiel 40 erhält man aus 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethyliodid 2-Methyl-2-[(1R,3S)-3-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy]-propionsäure

25

**Beispiel 48:**

Analog zu Beispiel 40 erhält man aus 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylester und 5-Methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-ylmethyliodid 2-Methyl-2-{(1R,3S)-3-[5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl]methoxy}-cyclohexylmethoxy)-propionsäure

10

15  $C_{23}H_{31}NO_5$  (417,50) MS(ESI): 418 ( $M + H^+$ )

10 Analog zu Beispiel 40 erhält man aus 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylester und 5-methyl-2-(4-isopropyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethyliodid 2-{(1R,3S)-3-[5-methyl-2-(4-isopropyl-phenyl)-oxazol-4-yl]methoxy}-cyclohexylmethoxy)-propionsäure.

**Beispiel 49:**

Analog zu Beispiel 40 erhält man aus 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylester und -methyl-2-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethyliodid 2-Methyl-2-{(1R,3S)-3-[5-methyl-2-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-oxazol-4-yl]methoxy}-cyclohexylmethoxy)-propionsäure

5

15  $C_{23}H_{27}NO_5S$  (393,50) MS(ESI): 394 ( $M + H^+$ )

**Beispiel 50:**

Analog zu Beispiel 40 erhält man aus 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylester und 5-methyl-2-(4-isopropyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethyliodid 2-{(1R,3S)-3-[5-methyl-2-(4-isopropyl-phenyl)-oxazol-4-yl]methoxy}-cyclohexylmethoxy)-propionsäure.

20  $C_{23}H_{28}F_3NO_6$  (471,47) MS(ESI): 472 ( $M + H^+$ )

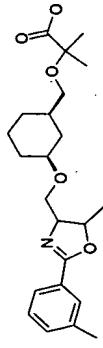
25

25  $C_{23}H_{35}NO_5$  (429,56) MS(ESI): 430 ( $M + H^+$ )

**Beispiel 51:**

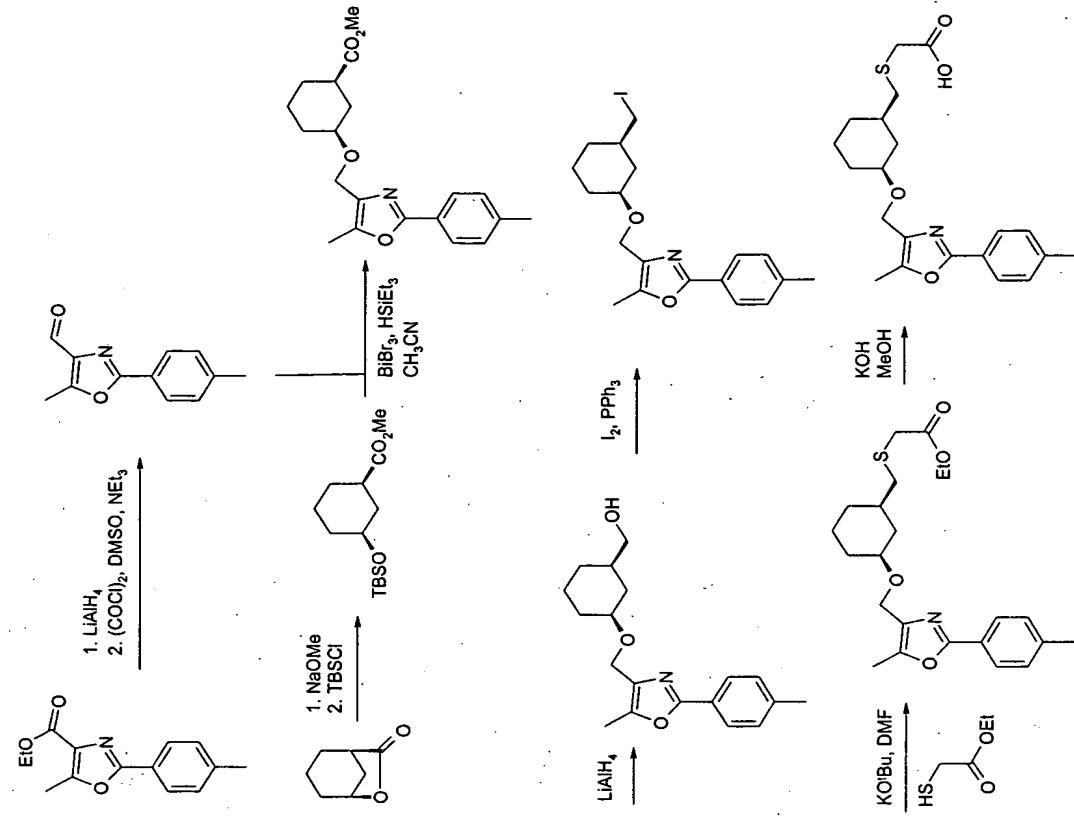
Analog zu Beispiel 40 erhält man aus 2-(3-Hydroxycyclohexyloxymethoxy)-2-methylpropiionsäure-tert-butylester und 5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethyliodid 2-Methyl-2-[*(1R,3S)*-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethoxy]-propiionsäure.

5



$C_{23}H_{31}NO_5$  (401,50) MS(ESI): 402 ( $M + H^+$ )

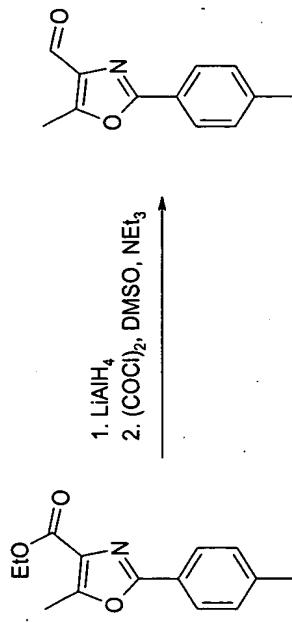
10



5

Beispiel 52:  
3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethoxy-essigsäure:

5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carboxaldehyd:



9,3 g LiAlH<sub>4</sub> werden in einem trockenen Vierhalskolben mit Rührmotor,

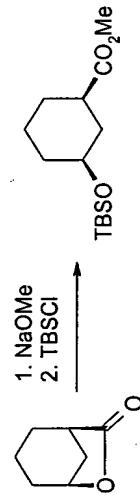
Innenthermometer, Tropfrichter mit Druckausgleich und Rückflusskühler mit Argonzuleitung (Absaugstück mit Hahn) mit 600 ml Diethylether überschichtet. Die Suspension wird auf 0°C gekühlt. 30 g 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbonsäureethylester werden in 100 ml Diethylether gelöst und der Suspension tropfenweise zugegeben. Nach einständigem Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet (DC/Heptan/Ethylacetat 1/1;  $R_f$ , Eukr. = 0,66,  $R_f$ , Produkt = 0,18), 80 g MgSO<sub>4</sub>, 300 ml Methyl-tert-butylether und 30 ml Ethylacetat werden nacheinander zugegeben, und die Suspension wird bei Raumtemperatur gerührt.

Dann wird die Mischung auf 0°C gekühlt, tropfenweise mit 90 ml 10N KOH versetzt und weitere 60 min gerührt. Die Feststoffe werden abfiltriert, der Rückstand dreimal mit Ethylacetat gewaschen, und das Filtrat wird eingeeignet, wobei 24 g 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-methanol als gelber Feststoff erhalten werden. C12H13NO<sub>2</sub> (203,24), LCMS(ESI): 204.1 (M<sup>+</sup>).

Zu einer Lösung von 12 ml Oxalychlorid in 150 ml Dichlormethan werden bei -78 °C 22,2 ml DMSO in 30 ml Dichlormethan so zugetropft, dass die Temperatur nicht über -70 °C steigt. Anschließend wird die Lösung 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 24 g 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-methanol in 120 ml Dichlormethan/Chloroform (2/1) zugetropft, wobei die Temperatur nicht über -70 °C steigt. Die Lösung wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 80 ml NEt<sub>3</sub> so zugetropft, dass die Temperatur nicht über -70 °C steigt. Nach beendeter Zugabe wird das Kühlbad entfernt und die Lösung unter Röhren auf 0°C gebracht. Bei dieser Temperatur werden 100 ml Wasser zugegeben, und die Mischung wird heftig bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird

abgetrennt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeignet, wobei 23,8 g 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbaldehyd als gelber Feststoff erhalten werden. C12H11NO<sub>2</sub> (201,23), LCMS(ESI): 202,1 (M<sup>+</sup>).

[3-(tert-Butyl(dimethylsilyloxy)-cyclohexyl]-carbonsäuremethylester:

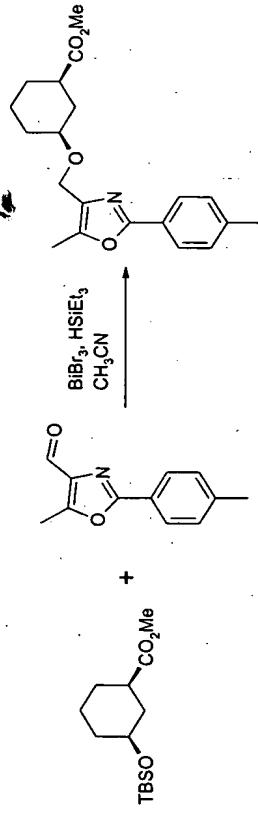


4,7 g 6-Oxa-bicyclo[3.2.1]octan-7-on werden in 500 ml MeOH gelöst und mit 40,5 g NaOMe versetzt. Nach 2,5-stündigem Rühren bei Raumtemperatur werden 135 ml Essigsäure zugegeben und das Methanol weitgehend abdestilliert. Der Rückstand wird mit Ethylacetat/Wasser aufgenommen, und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeignet, wobei der Methylester quantitativ als Rückstand erhalten wird.

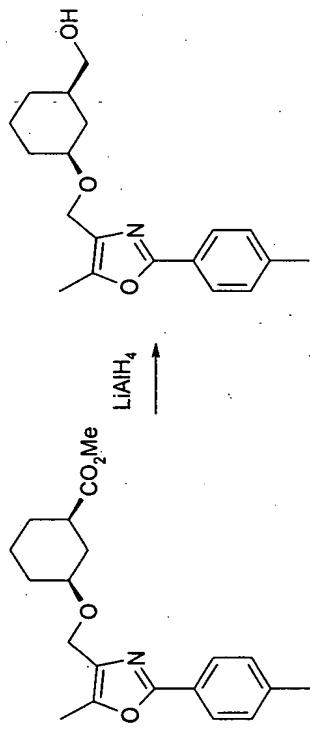
10,7 g des Rückstandes werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und mit 11,2 g tert-Butyldimethylsilylchlorid versetzt. Bei 0 °C werden 11,5 g Imidazol zugegeben und die Lösung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. 200 ml gesättigte NaCl-Lösung werden zugesezt und die Lösung wird dreimal mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeelegt. 16,4 g [3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-cyclohexyl]-carbonsäuremethylester werden als farbloses Öl erhalten. C14H28O<sub>3</sub>Si (272,46), MS(ESI): 273,13 (M<sup>+</sup>).

3-(5-Methyl-2-p-tolyl)oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonsäuremethylester:

25



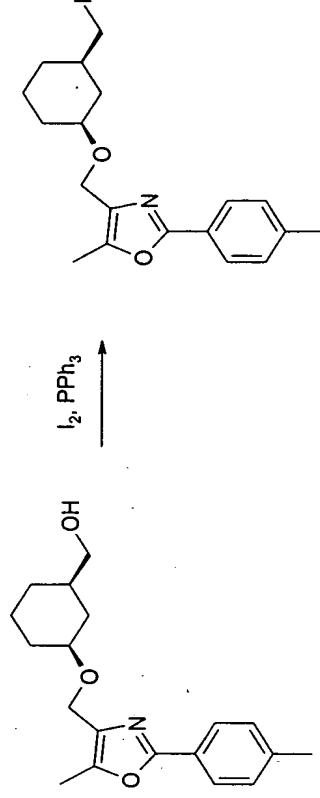
- 5 bei Raumtemperatur zu einer Mischung von 4,0 ml HSiEt3 und 1,50 g BiB3 in 20 ml Acetonitril getropft. Anschließend werden 1,51 g 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbaldehyd in 5 ml Acetonitril zugegeben und die Mischung 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 100/1), wobei 1,20 g 3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonsäuremethylester als hellgelbes Öl erhalten werden. C20H25NO4 (343,43), LCMS(ESI): 344,1 ( $M^+$ ).
- 10 15 3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-methanol:



- Raumtemperatur gerührt. 3 g MgSO<sub>4</sub>, 30 ml Methyl-tert-butylether und 3 ml Ethylacetat werden nacheinander zugegeben und die Suspension bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Mischung auf 0°C gekühlt, tropfenweise mit 1 ml 10N KOH versetzt und weitere 60 min gerührt. Die Feststoffe werden abfiltriert, der Rückstand dreimal mit Ethylacetat gewaschen, und das Filtrat wird eingeengt, wobei 1,55 g 3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-methanol als gelbes Öl erhalten werden. C19H25NO3 (315,42), MS(EI): 315,4 ( $M^+$ ).

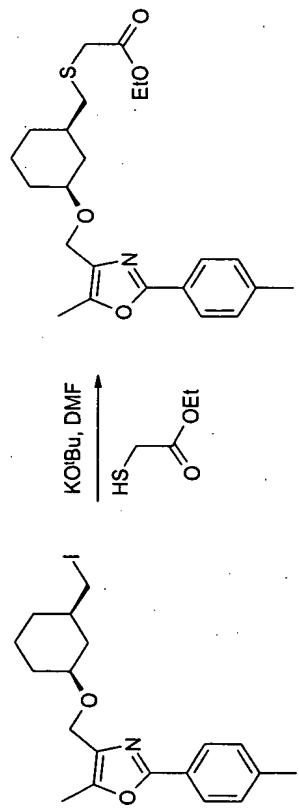
10

4-(3-Iodomethyl)cyclohexyl-essigsäuremethylester:



- 15 Zu 1,55 g 3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-methanol in 20 ml Toluol werden 1,56 g PPh<sub>3</sub>, 0,87 g Imidazol und 1,64 g Iod gegeben und die Mischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 10 ml Dichlormethan zugesetzt und weitere 60 min gerührt. Die Lösung wird mit 50 ml Wasser und 50 ml Methyl-tert-butylether verdünnt, die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Filtration des Rückstandes über Kieselgel mir Dichlormethan liefert 1,12 g 4-(3-Iodomethyl)cyclohexyl-essigsäuremethylester als gelben Feststoff. C19H24INO2 (425,31); LCMS (ESI): 426,0 ( $MH^+$ ).
- 20 25 1,70 g 3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonsäuremethylester in 5 ml Tetrahydrofuran werden bei 0 °C zu einer Suspension von 380 mg LiAlH4 in 50 ml Diethylether getropft und 2 h bei

3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-essigsäureethylester:

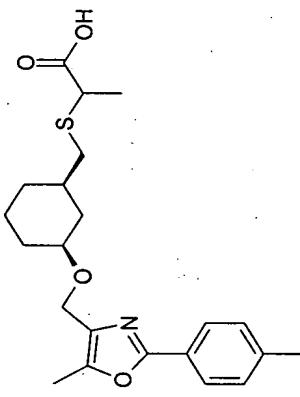


- 5 68 mg Mercaptoessigsäureethylester in 1,5 ml Dimethylformamid werden mit 50 mg KO<sup>t</sup>Bu versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 120 mg 4-(3-Iodomethylcyclohexylmethoxy)-5-methyl-2-p-tolyloxazol zugegeben und die Lösung wird bei Raumtemperatur gerührt: Nach 1 h werden 20 ml Methyl-tert-butylether, 15 ml gesättigte NaCl-Lösung und 15 ml Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Methyl-tert-butylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt, wobei 117 mg 3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-essigsäureethylester erhalten werden. C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>S (417,57); LCMS (ES): 418,1 (M<sup>+</sup>).

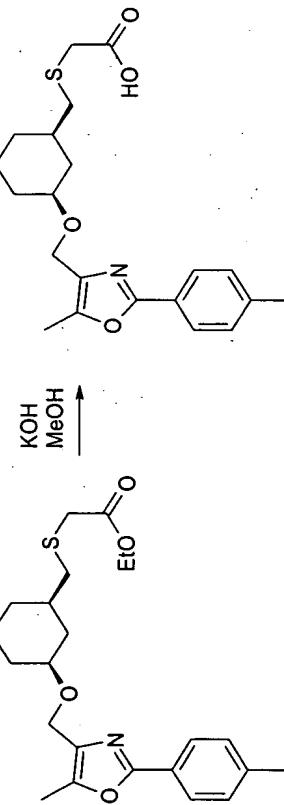
117 mg 3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-essigsäureethylester in 3 ml Methanol gelöst werden mit 1 ml 2N KOH versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Dann werden 2 ml 2N HCl, 10 ml gesättigte NaCl-Lösung, 5 ml Wasser und 20 ml Dichlormethan zugesetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt, wobei 100 mg 3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-essigsäure erhalten werden. C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>S (389,52); LCMS(ES): 390,1 (M<sup>+</sup>).

### Beispiel 53:

Analog zu Beispiel 52 erhält man aus 4-(3-Iodomethylcyclohexylmethoxy)-5-methyl-2-p-tolyloxazol und 2-Mercaptotripropionsäureethylester 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-propionsäure als Diastereomerengemisch. C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>S (403,54), LCMS(ES): 404,1 (M<sup>+</sup>).



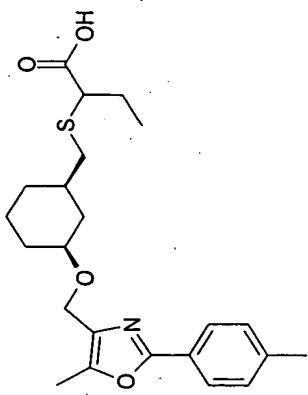
3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-essigsäure:



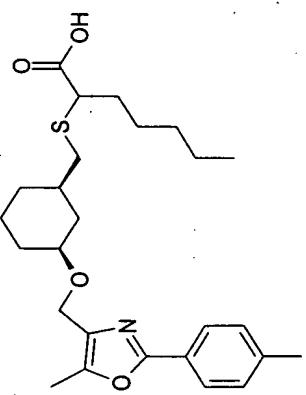
Analog zu Beispiel 52 erhält man aus 4-(3-Iodomethylcyclohexylmethoxy)-5-methyl-2-p-tolyloxazol und 2-Mercaptobuttersäuremethylester 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-buttersäure als Diastereomerengemisch. C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>S (417,57), LCMS(ES): 418,1 (M<sup>+</sup>).

### Beispiel 54:

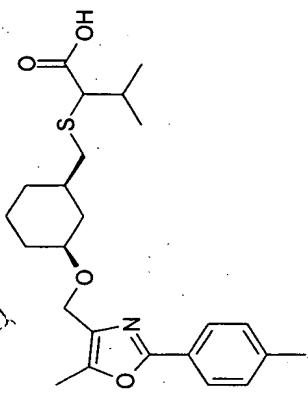
Analog zu Beispiel 52 erhält man aus 4-(3-Iodomethylcyclohexylmethoxy)-5-methyl-2-p-tolyloxazol und 2-Mercaptobuttersäuremethylester 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-buttersäure als Diastereomerengemisch. C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>S (417,57), LCMS(ES): 418,1 (M<sup>+</sup>).

**Beispiel 55:**

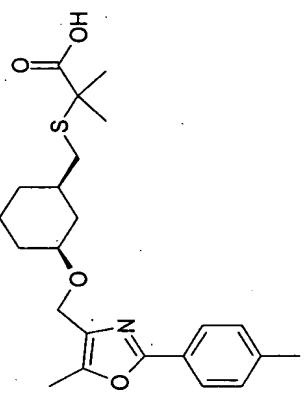
Analog zu Beispiel 52 erhält man aus 4-(3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercaptoheptansäureethylester 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-3-methylbuttersäure als Diastereomerengemisch. C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>S (459,65), MS(ESI): 460,41 (M<sup>+</sup>).



10

**Beispiel 57:**

Analog zu Beispiel 52 erhält man aus 4-(3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercapto-2-methylpropionsäureethylester 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-2-methylpropionsäure. C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>S (417,57), LCMS(ESI): 418,1 (M<sup>+</sup>).



10

**Beispiel 56:**

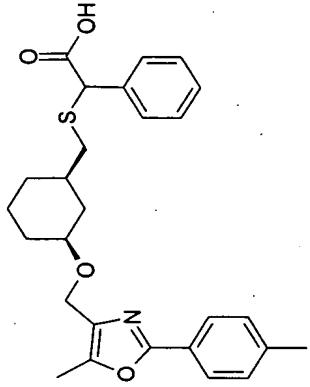
Analog zu Beispiel 52 erhält man aus 4-(3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercapto-3-methylbuttersäuresäureethylester 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-3-methylbuttersäure als Diastereomerengemisch. C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>S (431,60), LCMS(ESI): 432,2 (M<sup>+</sup>).

**Beispiel 58:**

Analog zu Beispiel 52 erhält man aus 4-(3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercapto-2-phenylbuttersäuresäureethylester 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-2-phenylbuttersäure als Diastereomerengemisch. C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>S (465,62), MS(ESI): 466,39 (M<sup>+</sup>).

10

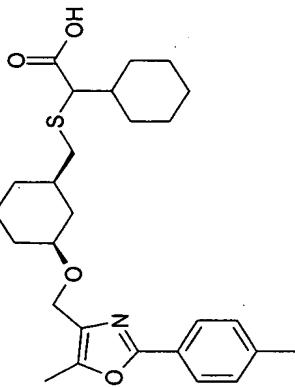
129



## Beispiel 59:

Analog zu Beispiel 52 erhält man aus 4-(3-*iod*methyl)cyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercapto-2-cyclohexylessigsäureethylester 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl)oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethylsulfanylyl]-2-cyclohexylessigsäure als Diastereomerengemisch. C27H37NO4S (471,66).  
| CMS(ESI): 472,2 (M<sup>+</sup>)

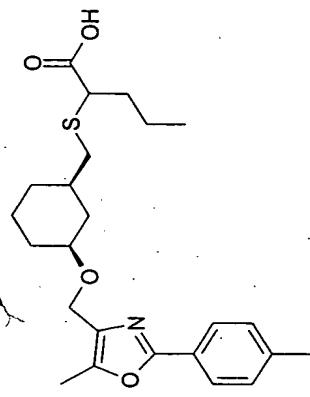
LCMS(ESI): 472.2 ( $MH^+$ )



Beispiel 60:

Analog zu Beispiel 52 erhält man aus 4-(3-Iodomethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercaptovaleriansäureethylester 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-valeriansäure als Diastereomerengemisch, C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>S (431.60, M<sub>r</sub>ESI): 432, 39 [MH<sup>+</sup>].

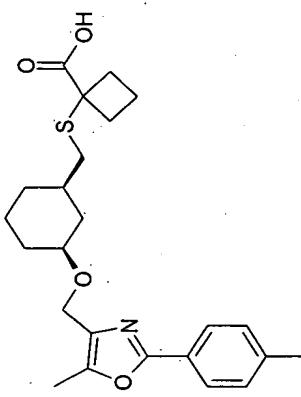
130



### 5 Beispiel 61:

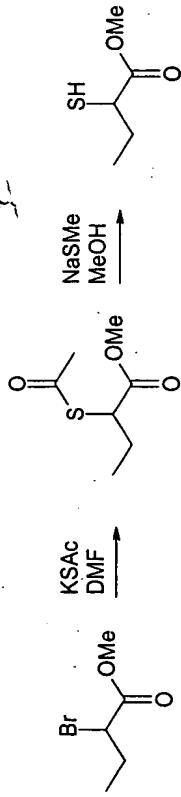
Analog zu Beispiel 52 erhält man aus 4-(3-Iodomethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 1-Mercaptocyclobutancarbonsäureethylester 1-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-cyclobutancarbonsäure. C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>S (429,58), MS(ESI): 430,35 (M<sup>+</sup>)

110



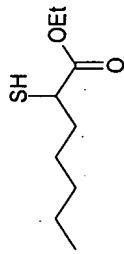
## Bausteinssynthese der 2-Mercaptobuttersäuremethylster

### 2-Mercaptobuttersäuremethylester

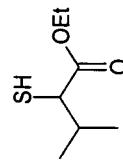


- Zu 1,81 g 2-Bromobuttersäuremethylester in 5 ml Dimethylformamid werden 1,43 g KsAc gegeben und die Mischung 12 h bei Raumtemperatur gerüttelt. Dann werden 5 25 ml Methyl-tert-butylether, 10 ml Wasser und 15 ml gesättigte NaCl-Lösung zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Methyl-tert-butylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt, wobei 2-Acetylisulfanylbuttersäuremethylester als gelbes Öl erhalten werden. Dieses wird in 10 10 ml Methanol aufgenommen und mit 11 ml einer 1M NaSMMe Lösung in Methanol versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerüttelt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum vollständig abdestilliert, der Rückstand mit 15 ml Methyl-tert-butylether und 20 ml Wasser aufgenommen, die Phasen werden getrennt, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach 15 Einengen der Lösung im Vakuum werden 1,30 g 2-Mercaptopbuttersäuremethylester als gelbes Öl erhalten.

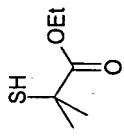
Analog zu Bausteinsynthese der 2-Mercaptopbuttersäuremethylester erhält man aus 2-Bromheptansäureethylester 2-Mercaptoheptansäureethylester.



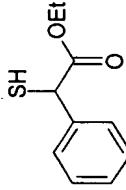
Analog zu Bausteinsynthese der 2-Mercaptopbuttersäuremethylester erhält man aus 2-Brom-3-methylbuttersäureethylester 2-Mercapto-3-methylbuttersäureethylester.



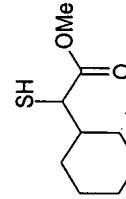
Analog zur Bausteinsynthese der 2-Mercaptopbuttersäuremethylester erhält man aus 2-Brom-2-methylpropionsäureethylester 2-Mercapto-2-methylpropionsäureethylester.



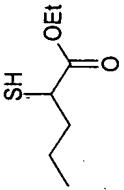
Analog zu Bausteinsynthese der 2-Mercaptopbuttersäuremethylester erhält man aus 2-Brom-2-phenylessigsäureethylester 2-Mercapto-2-phenylessigsäureethylester.



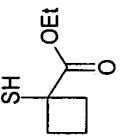
Analog zu Bausteinsynthese der 2-Mercaptopbuttersäuremethylester erhält man aus 2-Brom-2-cyclohexylessigsäureethylester 2-Mercapto-2-cyclohexylessigsäureethylester.

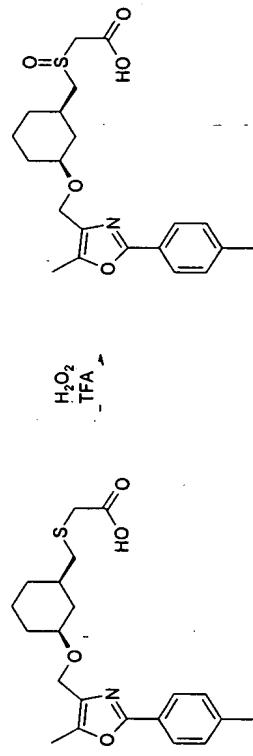


Analog zu Bausteinsynthese der 2-Mercaptopbuttersäuremethylester erhält man aus 2-Bromvaleriansäureethylester 2-Mercaptovaleriansäureethylester.



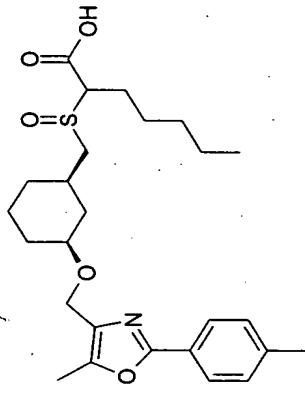
Analog zu Bausteinsynthese der 2-Mercaptopbuttersäuremethylester erhält man aus 1-Bromcyclobutancarbonsäureethylester 1-Mercapto-1-cyclobutancarbonsäureethylester.



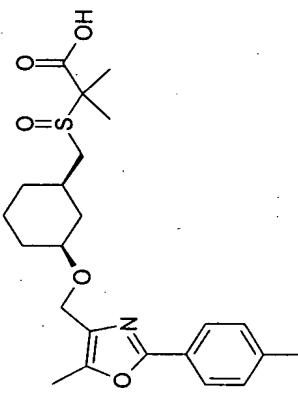
**Beispiel 62:**

5 3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl-essigsäure:

65 mg 3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl-essigsäure werden in 1,5 ml Trifluoressigsäure gelöst, bei 0 °C mit 6,3  $\mu\text{l}$  35% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und Methyl-tert-butylether werden zugegeben, die Phasen getrennt, die wäßrige Phase mit Methyl-tert-butylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird per HPLC gereinigt, wobei 6,6 mg eines farblosen Feststoffs erhalten wurden. C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>S (405,52), LCMS(ESI): 406,1 ( $\text{MH}^+$ ). 15



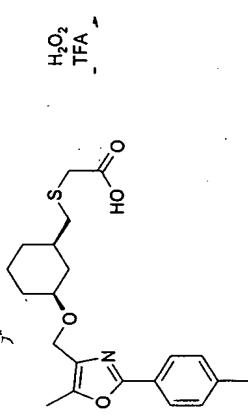
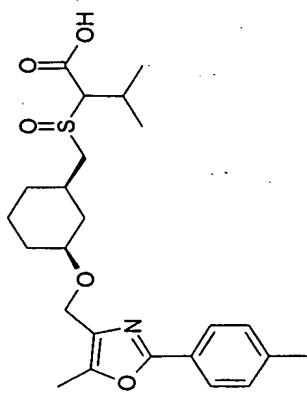
5 **Beispiel 64:**  
Analog zu Beispiel 62 erhält man aus 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-2-methylpropiionsäure 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-2-methylpropiionsäure. C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>S (433,57), LCMS(ESI): 434,1 ( $\text{MH}^+$ ). 10

**Beispiel 65:**

15 Analog zu Beispiel 62 erhält man aus 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-3-methylbuttersäure 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-3-methylbuttersäure als Diastereomerengemisch. C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>S (447,60), MS(ESI): 448,43 ( $\text{MH}^+$ ). 20

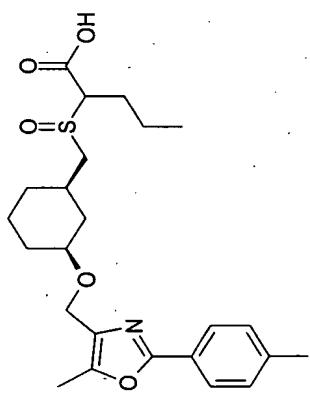
**Beispiel 63:**

Analog zu Beispiel 62 erhält man aus 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-heptansäure 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-heptansäure als Diastereomerengemisch. C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub>S (475,65), MS(ESI): 476,18 ( $\text{MH}^+$ ). 25



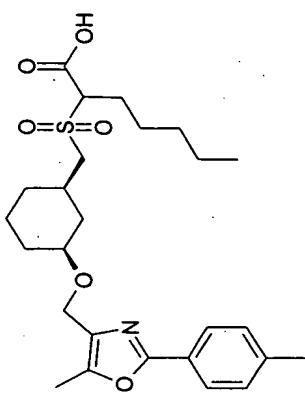
- Beispiel 66:**  
Analog zu Beispiel 62 erhält man aus 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-valeriansäure 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfonyl]-valeriansäure als Diastereomerengemisch.  
C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>S (447,60), MS(ESI): 448,14 (M<sup>+</sup>).

- 65 mg 3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl-essigsäure werden in 1,5 ml Trifluoressigsäure gelöst, bei 0 °C mit 21,5 µl 35% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und Methyl-tert-butylether werden zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Methyl-tert-butylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeelegt. Der Rückstand wird per HPLC gereinigt, wobei 6,6 mg eines farblosen Feststoffs erhalten wurden. C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>S (421,52), LCMS(ESI): 422,1 (M<sup>+</sup>).



- Beispiel 67:**  
3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfonic acid:

- Beispiel 68:**  
Analog zu Beispiel 67 erhält man aus 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-heptansäure 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfonyl]-heptansäure als Diastereomerengemisch.  
C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>S (491,65), MS(ESI): 492,42 (M<sup>+</sup>).



Beispiel 69:

Analog zu Beispiel 67 erhält man aus 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl)oxazol-4-yl]methoxy]-cyclohexyl[methylsulfanyl]-2-methylbuttersäure 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl)oxazol-4-yl]methoxy]-cyclohexyl[methylsulfonyl]-2-methylbuttersäure. C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>S (449,57), LCMS(ESI): 450,1 (M<sup>+</sup>).

1

Beispiel 71:

Analog zu Beispiel 67 erhält man aus 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-valeriansäure 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfonyl]-valeriansäure als Diastereomerengemisch. C24H33NO6S (463,60), MSIESI: 464,14 [MH<sup>+</sup>].

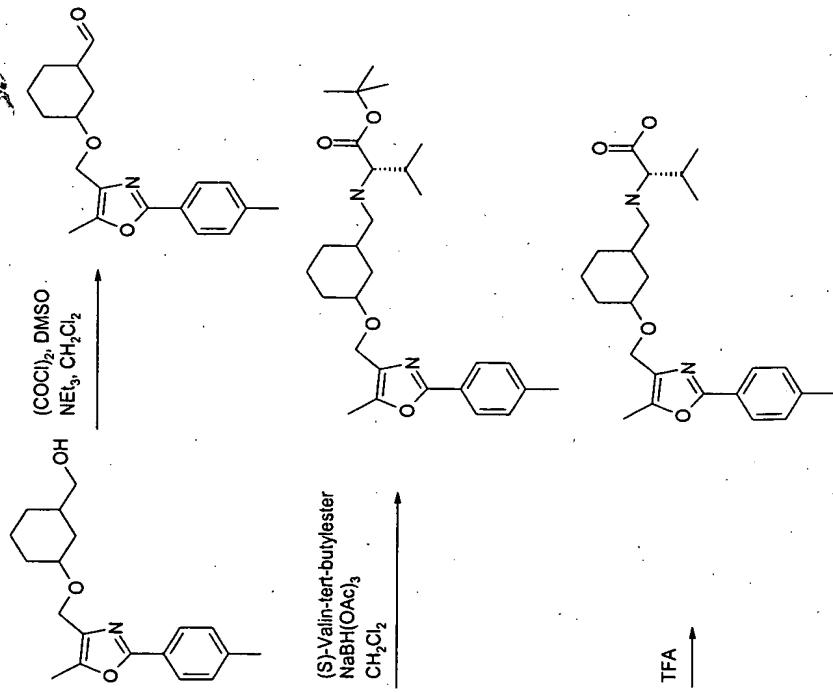
10

Rational Zeros

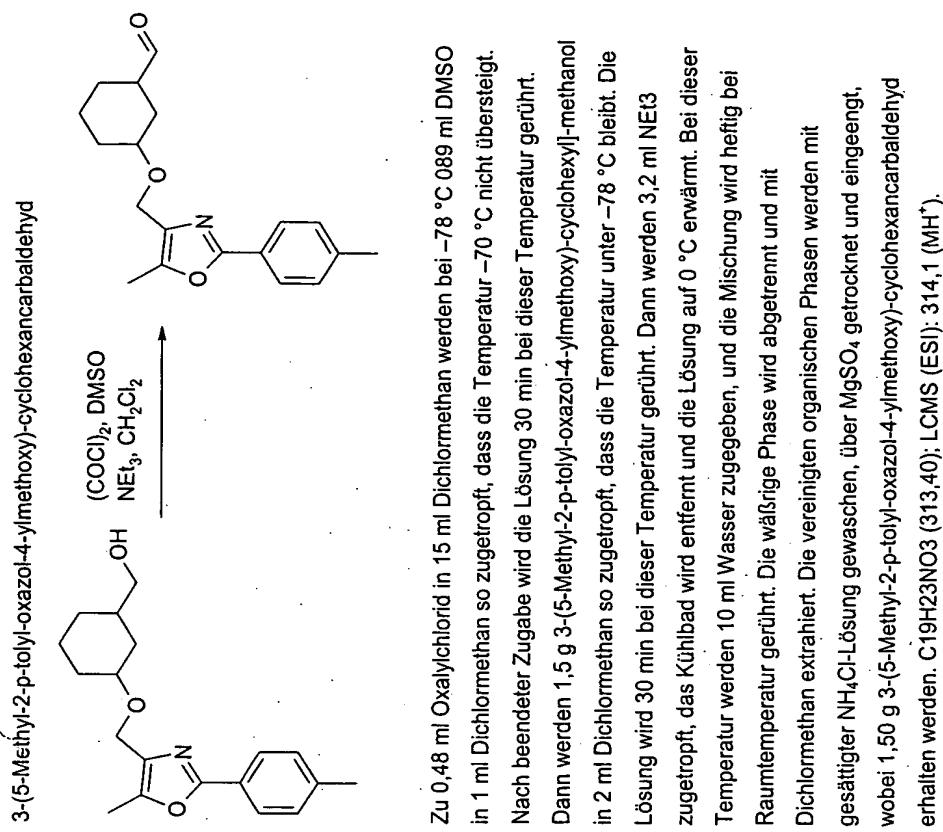
Analog zu Beispiel 67 erhält man aus 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-3-methylbuttersäure 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfonyl]-3-methylbuttersäure als Diastereomerenmisch C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>0</sub>S (463, 60) [CMS(ESI): 464, 1 (M<sup>+</sup>)]

**Beispiel 72:** (S)-3-Methyl-  
amino)-butter

139

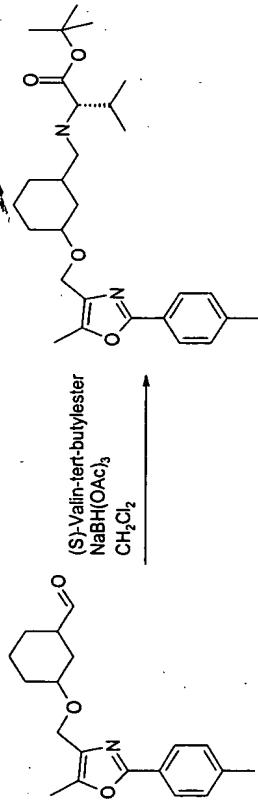


140



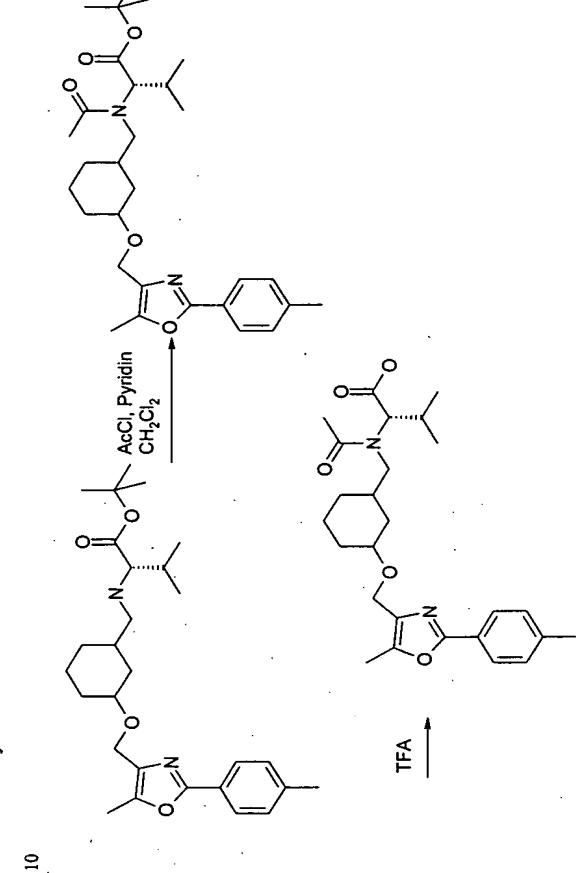
Zu 0,48 ml Oxalylchlorid in 15 ml Dichlormethan werden bei -78 °C 089 ml DMSO  
5 in 1 ml Dichlormethan so zugetropft, dass die Temperatur -70 °C nicht übersteigt.  
Nach beendeter Zugabe wird die Lösung 30 min bei dieser Temperatur gerührt.  
Dann werden 1,5 g 3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)methoxy-cyclohexyl-methanol  
10 in 2 ml Dichlormethan so zugetropft, dass die Temperatur unter -78 °C bleibt. Die  
Lösung wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 3,2 ml NEt<sub>3</sub>  
zugetropft, das Kühlbad wird entfernt und die Lösung auf 0 °C erwärmt. Bei dieser  
Temperatur werden 10 ml Wasser zugegeben, und die Mischung wird heftig bei  
Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit  
Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  
gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt,  
15 wobei 1,50 g 3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)methoxy-cyclohexanecarbaldehyd  
erhalten werden. C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (313,40); LCMS (ESI): 314,1 (MH<sup>+</sup>).

(S)-3-Methyl-2-{[(3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)methoxy)-cyclohexylmethylyl]-  
20 amino}-buttersäure-tert-butylester



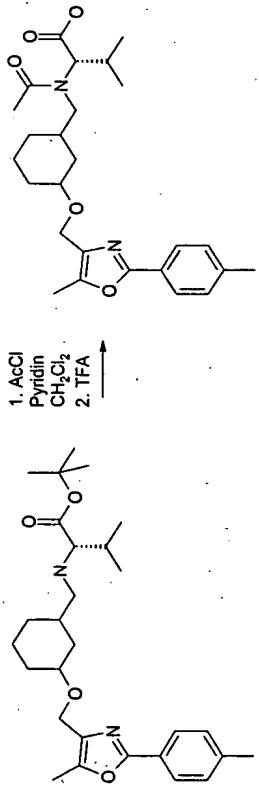
511 mg 3-(5-Methyl-2-p-tolyloxadol-4-ylmethoxy)-cyclohexylcarbaldehyd, 0,9 ml HOAc und 310 mg (S)-Valin-tert-butylester werden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst. Dann werden 500 mg Molsieb 4 Å zugegeben und die Suspension wird auf 0°C gekühlt. 414 mg Natriumtriaacetoxymethyldihydrid werden portionsweise zugesezt. Dieser Suspension wird 2 h bei 0°C gerührt, dann mit 3 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und weitere 10 min gerührt. Jeweils 10 ml Wasser und Dichlormethan werden zugegeben, die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSC<sub>4</sub> getrocknet und eingengt, wobei 760 mg (S)-3-Methyl-2-[{3-(5-methyl-2-p-tolyloxadol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl}-amino]-buttersäure erhalten werden. C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (470,66); MS (ESI): 471,50 (MH<sup>+</sup>).

15 (S)-3-Methyl-2-[{3-(5-methyl-2-p-tolyloxadol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl}-amino]-buttersäure

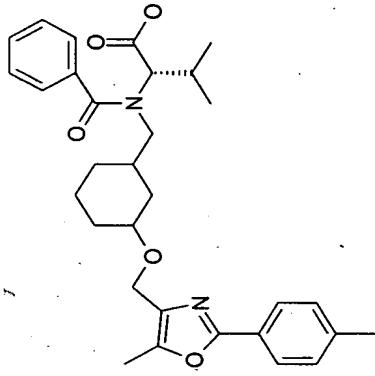


20 40 mg (S)-3-Methyl-2-[{3-(5-methyl-2-p-tolyloxadol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl}-amino]-buttersäure-tert-butylester werden in 1 ml Ameisensäure gelöst und mit 0,5 ml Trifluoressigsäure versetzt. Die Lösung wird 18 bei

(S)-2-{(Acetyl-[3-(5-methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino)-3-methylbuttersäure}

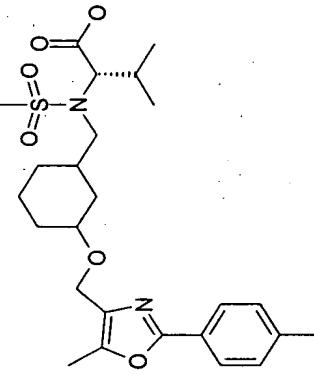


5 40 mg (S)-3-Methyl-2-[(3-(5-methyl-2-p-tolyloxy)-cyclohexylmethyl)-amino]-3-methylbuttersäure werden mit 12  $\mu\text{l}$  Acetylchlorid und 22  $\mu\text{l}$  Pyridin versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Lösung mit Wasser und Dichlormethan verdünnt, die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in 0,5 ml Trifluoressigsäure aufgenommen und bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Das Lösungsmittel wird vollständig abdestilliert, der Rückstand per HPLC gereinigt, wobei 17 mg (S)-2-(Acetyl-[3-(5-methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino)-3-methylbuttersäure erhalten werden. C26H36N2O5 (456,59); LCMS (ESI): 457,36 ( $\text{MH}^+$ ).



Beispiel 75:

5 Analog zu Beispiel 73 erhält man aus (S)-3-Methyl-2-[(3-(5-methyl-2-p-tolyloxy)-cyclohexylmethyl)-amino]-3-methylbuttersäure-tert-butylester und Methylsulfonylchlorid (S)-2-(Methylsulfonyl)-[3-(5-methyl-2-p-tolyloxy)-cyclohexylmethyl]-amino)-3-methylbuttersäure. C25H36N2O6S (492,23); LCMS (ESI): 493,26 ( $\text{MH}^+$ ).



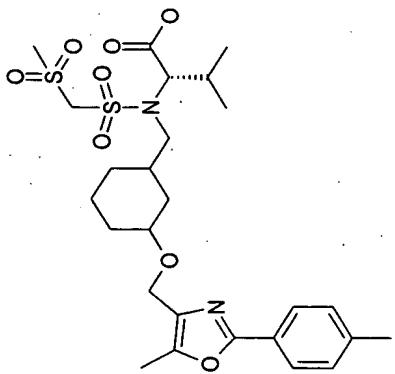
Beispiel 76:

5 Analog zu Beispiel 73 erhält man aus (S)-3-Methyl-2-[(3-(5-methyl-2-p-tolyloxy)-cyclohexylmethyl)-amino]-3-methylbuttersäure-tert-butylester und Methylsulfonylchlorid in Triethylamin (S)-2-(Methylsulfonylmethyl)sulfonyl-[3-(5-

10

15

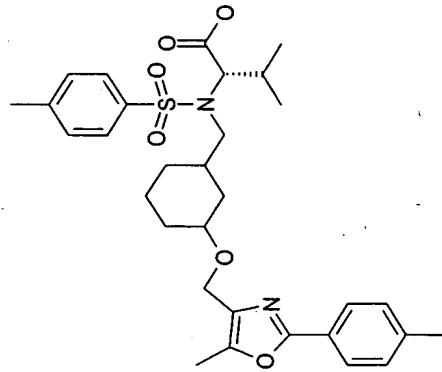
methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl[methyl]-amino]-3-methylbuttersäure. C26H38N2O8S2 (570,21); LCMS (ES<sup>-</sup>): 569,23 ( $M^+ - H^-$ ).



5

### Beispiel 77:

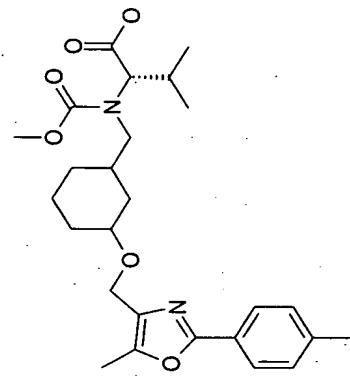
Analog zu Beispiel 73 erhält man aus (S)-3-Methyl-2-[{[3-(5-methyl-2-p-tolyloxadol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino}-buttersäure-tert-butylester und p-Toluolsulfonylchlorid (S)-2-{p-Toluolsulfonyl-[3-(5-methyl-2-p-tolyloxadol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino}-3-methylbuttersäure. C31H40N2O6S (568,26); LCMS (ES<sup>-</sup>): 569,35 ( $M^+$ )).



10

### Beispiel 78:

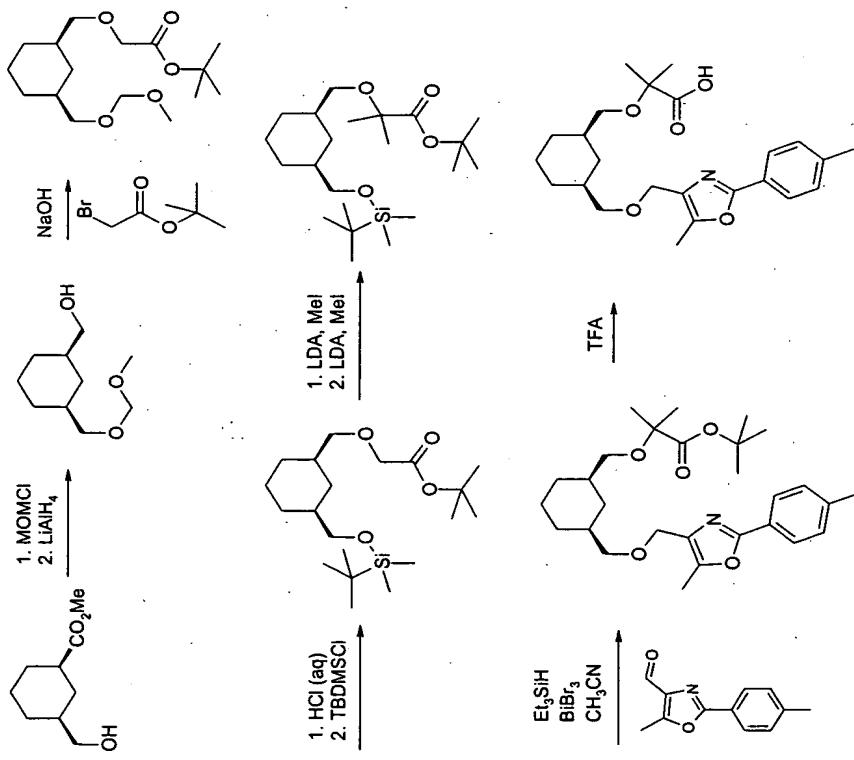
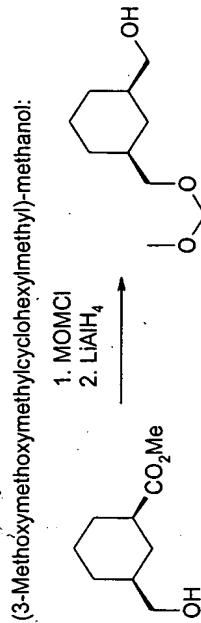
Analog zu Beispiel 73 erhält man aus (S)-3-Methyl-2-[{[3-(5-methyl-2-p-tolyloxadol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino}-buttersäure-tert-butylester und Chlorameisensäuremethylester (S)-2-[Methoxycarbonyl-[3-(5-methyl-2-p-tolyloxadol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-3-methylbuttersäure. C26H36N2O6 (472,26); LCMS (ES<sup>-</sup>): 473,37 ( $M^+$ )).



10

**Beispiel 79:**

2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-4-ylmethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropiionsäure:

**(3-Methoxymethoxymethyl)cyclohexylmethyl)-methanol:**

1. MOMCl  
2. LiAlH<sub>4</sub>
1. 1,70 g 3-Hydroxymethylcyclohexancarbonsäuremethylester werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 1,60 g Methoxymethylchlorid und 2,60 g Diisopropylethylamin versetzt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 50 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und 50 ml Wasser vesezt, die organische Phase wird abgetrennt. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 2,0 g 3-
5. Methoxymethoxymethylcyclohexancarbonsäuremethylester als gelbes Öl. Dieses wird in 50 ml Diethylether gelöst und mit 350 mg LiAlH<sub>4</sub> versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 h werden bei 0°C 5 ml Ethylacetat, 40 ml Methyl-tert-butylether und 3 g MgSO<sub>4</sub> zugegeben. Anschließend werden 15 ml 10N KOH zugetropft. Die Suspension wird 3 h gerührt, über Celite filtriert, und das Filtrat eingeeengt, wobei 1,65 g (3-Methoxymethoxymethylcyclohexyl)-methanol als farbloses Öl erhalten werden. C10H20O3 (188,27), MS(ESI): 189,2 (M<sup>+</sup>).
10. NaOH
15. TFA

20. [3-(Methoxymethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-essigsäure-tert-butylester:
25. 1,65 g (3-Methoxymethoxymethylcyclohexyl)-methanol und 5,1 g Bromessigsäure-tert-butylester werden in 20 ml Toluol gelöst und mit 1,50 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat versetzt. Die Suspension wird auf 10°C gekühlt. 20 ml 50% NaOH werden zur Suspension gegeben. Die Mischung wird 6

h bei 10 °C gerührt, dann wird die wäßrige Phase abgetrennt und mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeignet. Nach Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 10/1 -> 2/1) werden 2,23 g [3-(Methoxymethoxy)methyl]-cyclohexyloxymethyl-essigsäure-tert-butylester als farbloses Öl erhalten.

C16H30O5 (302,41), MS(ESI): 320,30 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

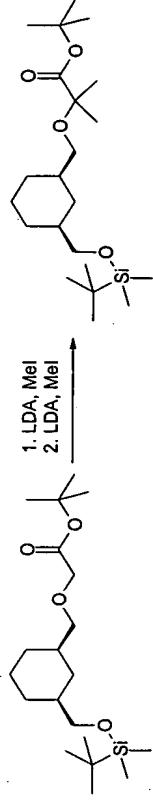
10 [3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)methyl]-cyclohexyloxymethyl-essigsäure-tert-butylester:



1,9 g [3-(Methoxymethoxy)methyl]-cyclohexyloxymethyl-essigsäure-tert-butylester werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 5 ml konz. HCl versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 10 ml ges. NaCl-Lösung, 10 ml Wasser und 30 ml Methyl-tert-butylether zugegeben, die Phasen getrennt, und die wäßrige Phase wird mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeignet. Nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 3/1) werden 600 mg [3-Hydroxymethyl]cyclohexyloxymethyl-essigsäure-tert-butylester als farbloses Öl erhalten (DC(Heptan/Ethylacetat 2/1): R<sub>f</sub>,Produkt = 0,68, R<sub>f</sub>,Produkt = 0,18), 260 mg davon werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 170 mg tert-Butyldimethylsilylchlorid versetzt. Dann wird die Lösung auf 0 °C gekühlt, und 160 mg Imidazol werden zugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 15 h gerührt, dann mit 20 ml ges. NaCl-Lösung, 10 ml Wasser und 30 ml Methyl-tert-butylether versetzt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeignet. Man erhält 350 mg [3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)methyl]-cyclohexyloxymethyl-essigsäure-

tert-butylester als farbloses Öl. C20H40O4Si (372,36); LCMS (ESI): 390,3 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

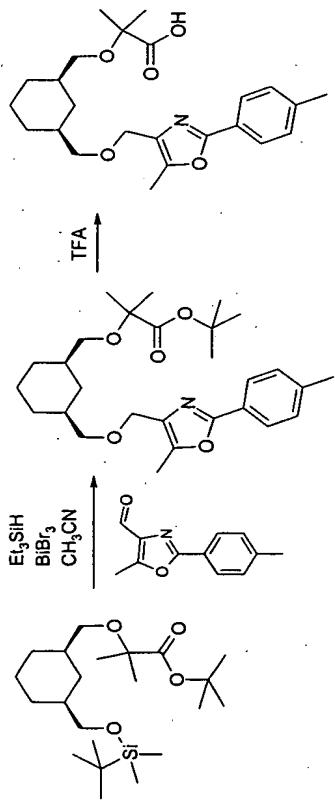
5 2-[3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)methyl]-cyclohexyloxymethyl-essigsäure-tert-butylester:



10 250 mg [3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)methyl]-cyclohexyloxymethyl-essigsäure-tert-butylester werden in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C (Trockeneis/Aceton-Bad) gekühlt. Anschließend werden 1,70 ml 2M Lithiumdisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran/Hexanfraktion zugetropft. Die Lösung wird zunächst bei -78 °C 20 min gerührt, dann auf 0°C erwärmt (Eisbad) und mit 950 mg Methyljodid versetzt. Die Lösung wird 1 h bei 0°C gerührt. 1 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und 10 ml Wasser werden zugesetzt und die Phasen werden getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeignet. Das Rohprodukt wird in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C (Trockeneis/Aceton-Bad) gekühlt. Anschließend werden 1,70 ml 2M Lithiumdisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran/Hexanfraktion zugetropft. Die Lösung wird zunächst bei -78 °C 20 min gerührt, dann auf 0°C erwärmt (Eisbad) und mit 950 mg Methyljodid versetzt. Die Lösung wird 1 h bei 0°C gerührt. 1 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und 10 ml Wasser werden zugesetzt und die Phasen werden getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeignet. Das Rohprodukt wird in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C (Trockeneis/Aceton-Bad) gekühlt. Anschließend werden 1,70 ml 2M Lithiumdisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran/Hexanfraktion zugetropft. Die Lösung wird zunächst bei -78 °C 20 min gerührt, dann auf 0°C erwärmt (Eisbad) und mit 950 mg Methyljodid versetzt. Die Lösung wird 1 h bei 0°C gerührt. 1 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und 10 ml Wasser werden zugesetzt und die Phasen werden getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeignet. 220 mg 2-[3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)methyl]-cyclohexyloxymethyl-essigsäure-tert-butylester werden als hellgelbes Öl erhalten. DC(Heptan/Ethylacetat 4/1): R<sub>f</sub>,Produkt = 0,66, R<sub>f</sub>,Produkt = 0,80.



2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-cyclohexyloxymethoxy]-2-methylpropiansäure.



5

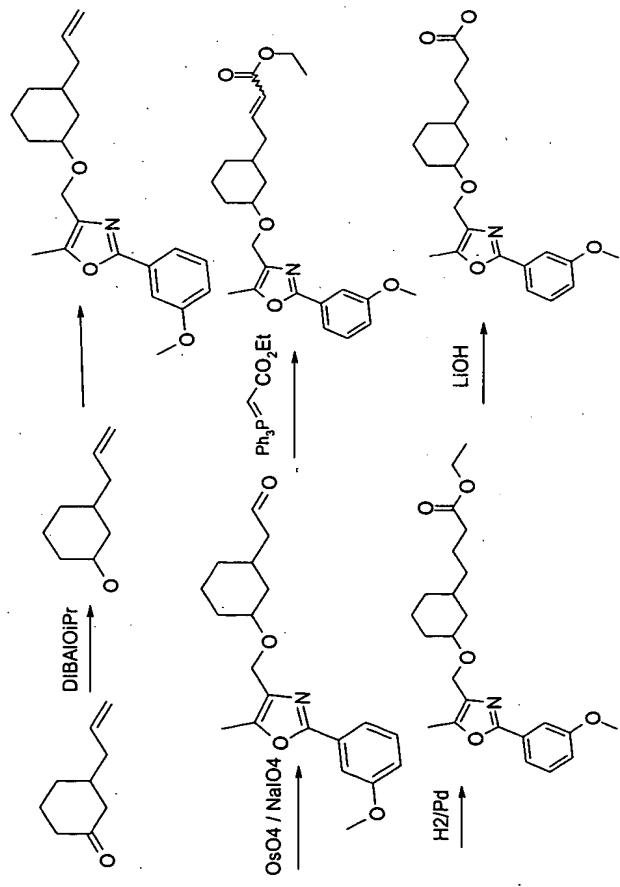
50 mg 2-[3-(tert-butylidimethylsilyloxy)methyl]-cyclohexyloxymethoxy]-2-methylpropiansäure-tert-butylester werden zu einer Mischung von 20 mg BiBr<sub>3</sub> und 30 mg HSiEt<sub>3</sub> in 0,5 ml Acetonitril gegeben. 38 mg 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbaldehyd in 0,2 ml Acetonitril werden zugeropft, und die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur geführt. Der entstandene schwarze Feststoff wird abfiltriert, das Filtrat eingeeigert und mit 1 ml Trifluoresigsäure aufgenommen. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand per HPLC gereinigt. 3,4 mg 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-cyclohexyloxymethoxy]-2-methylpropiansäure werden als farbloses Öl erhalten. C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub> (415,24); MS (ES<sup>-</sup>): 414,25 (M-H<sup>+</sup>).

**Beispiel 80:**

Analog zu Beispiel 79 erhält man aus [3-(Methoxymethoxymethyl)-cyclohexyloxymethoxy]-essigsäure-tert-butylester, Methylliodid, Ethylliodid und 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbaldehyd 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-cyclohexyloxymethoxy]-2-methylbuttersäure. C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub> (429,25); MS (ES<sup>-</sup>): 428,22 (M-H<sup>+</sup>).

25

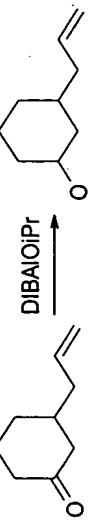
**Beispiel 81**  
**4-(cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-buttersäure**



5

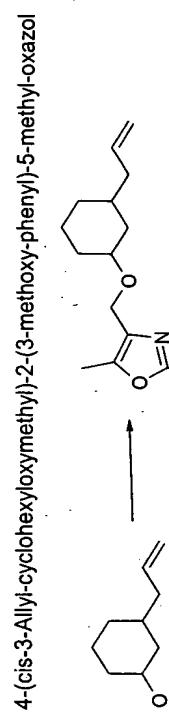
1.8 g cis-3-Allyl-cyclohexanol werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und mit 770 mg Natriumhydrid (60%ige Suspension in Paraffinöl) versetzt. Nach 30 Minuten werden 4 g 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(3-methoxy-phenyl)-oxazol gelöst in 20 ml Dimethylformamid zugetropft. Man röhrt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach. Dann wird 200 ml Methylethylether zum Reaktionsgemisch gegeben und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel *n*-Heptan:Ethylacetat = 10:1 gereinigt. Man erhält 750 mg 4-(cis-3-Allyl-cyclohexylmethoxy)-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol als Öl. C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> (341.45), MS(ESI): 342 (M+H<sup>+</sup>), R<sub>f</sub>(*n*-Heptan:Ethylacetat = 2:1) = 0.26.

cis-3-Allyl-cyclohexanol



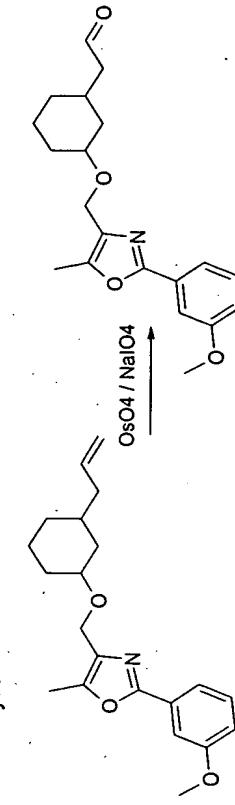
87 ml einer 1 molaren Lösung von Lithiumdiisobutylaluminiumhydrid in *n*-Hexan werden in 100 ml Diethylether gelöst und bei 0°C mit 7 ml Isopropanol versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung werden 12.4 g 3-Allylcyclohexanon, gelöst in 50 ml Diethylether, zugegeben. Man röhrt 48 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe 1M HCl abgelöscht, die wäßrige Phase mit Natriumchlorid gesättigt und fünfmal mit je 200 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2N NaOH gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel *n*-Heptan:Ethylacetat = 15:1 =>

5:1 gereinigt. Man erhält 6.8 g cis-3-Allyl-cyclohexanol als Öl. C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O (140.23), MS(ESI): 141 (M+H<sup>+</sup>), R<sub>f</sub>(*n*-Heptan:Ethylacetat = 2:1) = 0.22.



1.8 g cis-3-Allyl-cyclohexanol werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und mit 770 mg Natriumhydrid (60%ige Suspension in Paraffinöl) versetzt. Nach 30 Minuten werden 4 g 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(3-methoxy-phenyl)-oxazol gelöst in 20 ml Dimethylformamid zugetropft. Man röhrt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach. Dann wird 200 ml Methylethylether zum Reaktionsgemisch gegeben und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel *n*-Heptan:Ethylacetat = 10:1 gereinigt. Man erhält 750 mg 4-(cis-3-Allyl-cyclohexylmethoxy)-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol als Öl. C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> (341.45), MS(ESI): 342 (M+H<sup>+</sup>), R<sub>f</sub>(*n*-Heptan:Ethylacetat = 2:1) = 0.26.

(cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-acetaldehyde

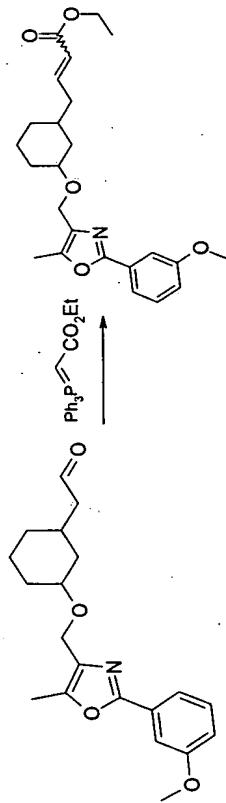


750 mg 4-(cis-3-Allyl-cyclohexylmethoxy)-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol werden in 20 ml Diethylether gelöst und mit 1.4 g Natriumperiodat, gelöst in 20 ml Wasser versetzt. Man gibt bei 0°C 1 ml einer Osmiumtetroxid-Lösung



Nach 8 Stunden wird 100 ml Methyl-tert-butyl-ether zugegeben und mit einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 740 mg {cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-acetaldehyde als gelbbraunes Öl. C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (343.43), MS(ESI): 344 (M+H<sup>+</sup>), R(n-Heptan:Ethyacetat = 2:1) = 0.10.

4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-but-2-ensäure-ethylester



280 mg {cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-acetaldehyde werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und mit 370 mg {Triphenylphosphoranylidene}-essigsäureethylester versezt. Man rt 3 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Gemisch wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethyacetat = 5:1 gereinigt. Man erhält 190 mg 4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-but-2-ensäure-ethylester als Öl. C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub> (413.52), MS(ESI): 414 (M+H<sup>+</sup>), R(n-Heptan:Ethyacetat = 2:1) = 0.30.

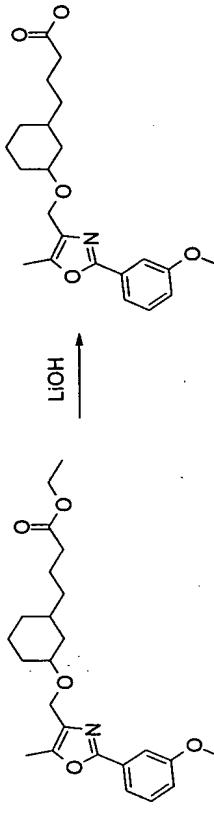
4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-buttersäure

buttersäure-ethylester

190 mg 4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-but-2-ensäure-ethylester werden in 25 ml Methanol gelöst und mit 20 mg Pd (10% auf Aktivkohle) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre 7 Stunden bei Raumtemperatur gertzt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Man erhält 110 mg 4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-buttersäureethylester als Öl. C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub> (415.53), MS(ESI): 416 (M+H<sup>+</sup>).

190 mg 4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-but-2-ensäure-ethylester werden in 25 ml Methanol gelöst und mit 20 mg Pd (10% auf Aktivkohle) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre 7 Stunden bei Raumtemperatur gertzt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Man erhält 110 mg 4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-buttersäureethylester als Öl. C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub> (415.53), MS(ESI): 416 (M+H<sup>+</sup>).

10 4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-buttersäure

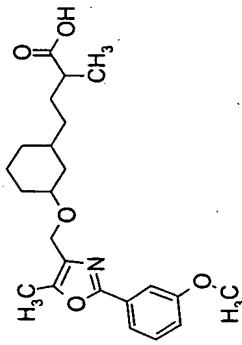


15 110 mg 4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-buttersäureethylester werden in 5 ml einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Wasser im Verhältnis 2:1 gelöst und mit 20 mg Lithiumhydroxid versetzt. Man rt 12 Stunden bei Raumtemperatur nach. Durch Zugabe von 1N HCl wird das Gemisch angestzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dr Rückstand wird durch RP-HPLC gereinigt. Nach Gefrier trocknung erhält man 24 mg 4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-buttersäure als Lyophilisat. C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub> (387.48), MS(ESI): 388 (M+H<sup>+</sup>).

20 110 mg 4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-buttersäureethylester werden in 5 ml einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Wasser im Verhältnis 2:1 gelöst und mit 20 mg Lithiumhydroxid versetzt. Man rt 12 Stunden bei Raumtemperatur nach. Durch Zugabe von 1N HCl wird das Gemisch angestzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dr Rückstand wird durch RP-HPLC gereinigt. Nach Gefrier trocknung erhält man 24 mg 4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-buttersäure als Lyophilisat. C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub> (387.48), MS(ESI): 388 (M+H<sup>+</sup>).

**Beispiel 82**

Analog zu Beispiel 81 wurde aus {cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-acetaldehyde und 2-(Triphenylphosphoranylidene)-propionsäureethylester 4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-2-methyl-buttersäure erhalten.



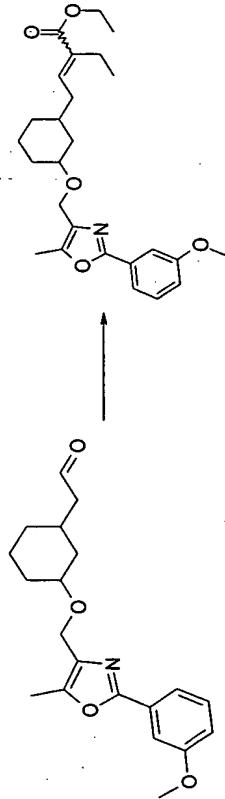
C23H31NO5 (401.51), MS(ESI): 402 (M+H<sup>+</sup>).

**Beispiel 83**

10 2-Ethyl-4-{cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-but-2-ensäure-ethylester

15 2-Ethyl-4-{cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-

but-2-ensäure-ethylester



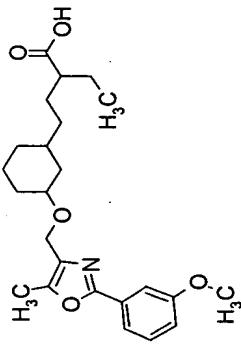
0.4 ml Triethylphosphonobutyrat werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -20°C mit 0.5 ml einer 2.5 M n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan versetzt. Man röhrt 1 Stunde bei -20°C nach, dann werden 386 mg {cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-acetaldehyde, gelöst in 4 ml Tetrahydrofuran, zugegeben. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt, es werden 0.5 ml Wasser zugegeben, der



Rückstand mit Ethylacetat verdünnt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 750 mg 2-Ethyl-4-{cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-but-2-ensäure-ethylester als Öl. C26H35NO5 (441.57), MS(ESI): 442 (M+H<sup>+</sup>).

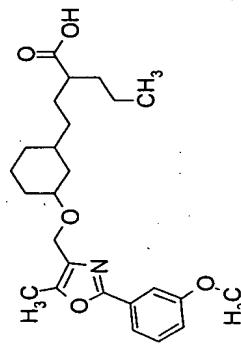
5

Analog zu Beispiel 81 wurde aus 2-Ethyl-4-{cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-but-2-ensäure-ethylester 2-Ethyl-4-{cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-buttersäure erhalten.



10 C24H33NO5 (415.53), MS(ESI): 416 (M+H<sup>+</sup>).

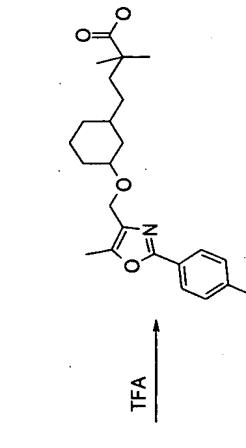
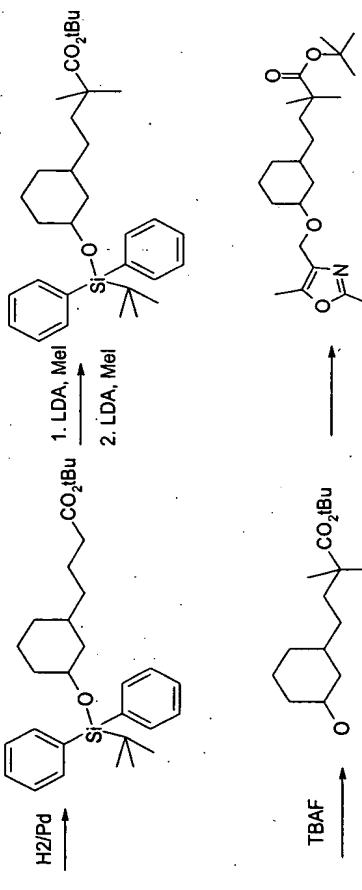
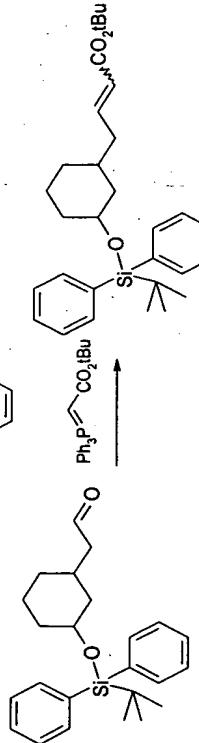
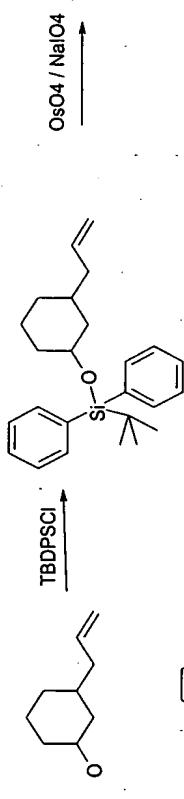
Beispiel 84  
15 Analog zu Beispiel 83 wurde aus {cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-acetaldehyde und Triethylphosphonopentanoat 2-(2-[cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-ethyl)-pentansäure erhalten.



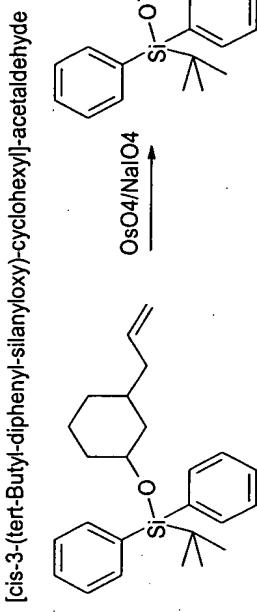
20 C25H35NO5 (429.56), MS(ESI): 430 (M+H<sup>+</sup>).

**Beispiel 85**  
**2,2-Dimethyl-4-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure**

5

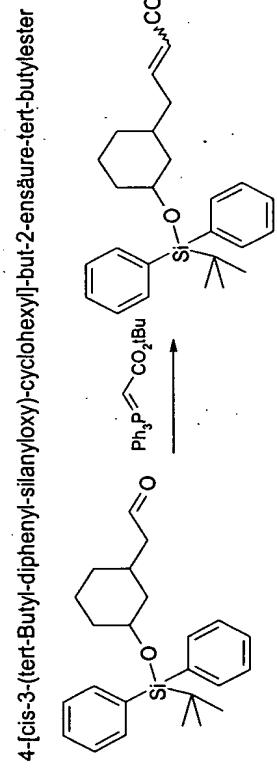


6.8 g cis-3-Allyl-cyclohexanol werden mit 15 ml ter-Butyl(diphenylsilyl)chlorid, 5 g Imidazol und 200 mg Dimethylaminopyridin in 100 ml Dimethylformamid gelöst und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 400 ml Methyltert-butylether zum Reaktionsgemisch gegeben und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 20.5 g (cis-3-Allyl-cyclohexyloxy)-tert-butyl-diphenyl-silane als Öl. C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>Osi (378.64), MS(ESI): 379 (M+H<sup>+</sup>), R(*n*-Heptan:Ethylacetat = 2:1) = 0.93.



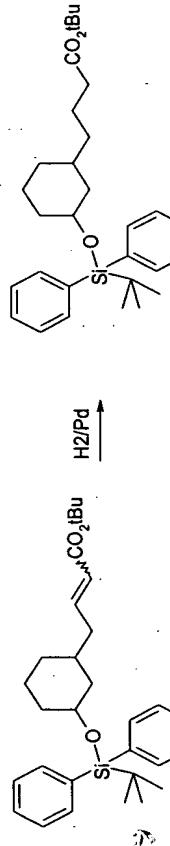
15 5.5 g (cis-3-Allyl-cyclohexyloxy)-tert-butyl-diphenyl-silane werden in 100 ml Diethylether gelöst und mit 9.4 g Natriumperiodat, gelöst in 100 ml Wasser, versetzt. Man gibt bei 0°C 15 ml einer Osmiumtetroxid-Lösung (2.5Gewichts% in tert-Butanol) hinzu und röhrt kräftig bei Raumtemperatur nach. Nach 5 Stunden werden weiter 5g Natriumperiodat zugegeben und nochmals 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 300 ml Methyl-tert-butylether verdünnt und mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 6 g [cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyloxy]-acetaldehyde als gelbraunes Öl.

C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si (380.61), MS(ESI): 381 (M+H<sup>+</sup>), R<sub>f</sub>(n-Heptan:Ethylacetat = 5:1) = 0.44.



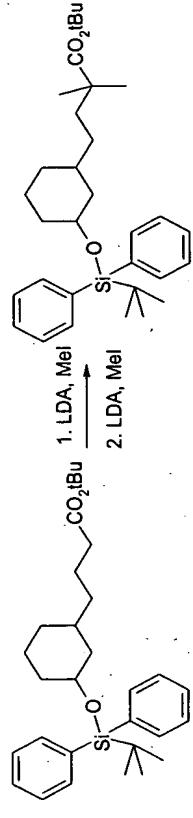
3.4 g [cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde werden in 100 ml Dichlormethan gelöst und mit 5 g (Triphenylphosphoranylidene)-essigsäuretertbutylester versetzt. Es wird 1 Stunde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 20:1 gereinigt. Man erhält 2.4 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-but-2-ensäure-tert-butylester als Öl. C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>Si (478.75), MS(ESI): 479 (M+H<sup>+</sup>), R<sub>f</sub>(n-Heptan:Ethylacetat = 5:1) = 0.56.

4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-butansäure-tert-butylester

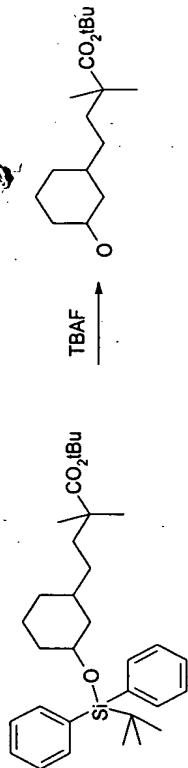


2.4 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-but-2-ensäure-tert-butylester werden in 35 ml Methanol gelöst und mit 200 mg Pd (10% auf Aktivkohle) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre 7 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeignet. Man erhält 2.3 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-butansäure-tert-butylester als Öl. C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>Si (480.75), MS(ESI): 481 (M+H<sup>+</sup>).

4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-2,2-dimethyl-buttersäure-tert-butylester



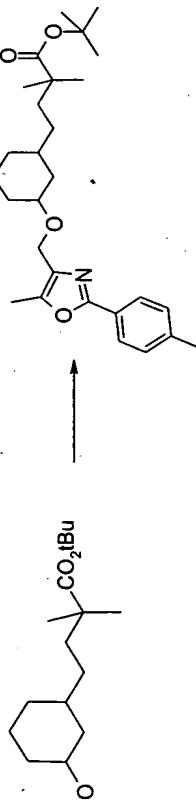
- 2 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-butansäure-tert-butylester werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -78°C mit 3.1 ml einer 2M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran versetzt. Man röhrt 2 Stunden bei -78°C nach, dann wird das Reaktionsgemisch auf -30 °C erwärmt und mit 1.6 ml Methyliodid versetzt. Innerhalb von 12 Stunden lässt man auf Raumtemperatur erwärmen. Danach wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 150 ml Methyl-tert-butylether verdünnt und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 10:1 gereinigt. Man erhält 2.1 g des Monomethylierten Produktes. Dieses Produkt wird in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -78°C mit 6 ml einer 2M Lösung von Lithiumdilisopropylamid in Tetrahydrofuran versetzt. Man röhrt 2 Stunden bei -78°C nach, dann wird das Reaktionsgemisch auf 0 °C erwärmt und nach 10 Minuten bei 0 °C mit 2.5 ml Methyliodid versetzt. Innerhalb von 12 Stunden lässt man auf Raumtemperatur erwärmen. Danach wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 150 ml Methyl-tert-butylether verdünnt und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 10:1 gereinigt. Man erhält 1.8 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-2,2-dimethyl-buttersäure-tert-butylester als Öl. C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>Si (508.82), R<sub>f</sub>(n-Heptan:Ethylacetat = 5:1) = 0.49.
- 4-(cis-3-Hydroxy-cyclohexyl)-2,2-dimethyl-buttersäure-tert-butylester



10 2,2-Dimethyl-4-["cis"-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure-tert-butylester

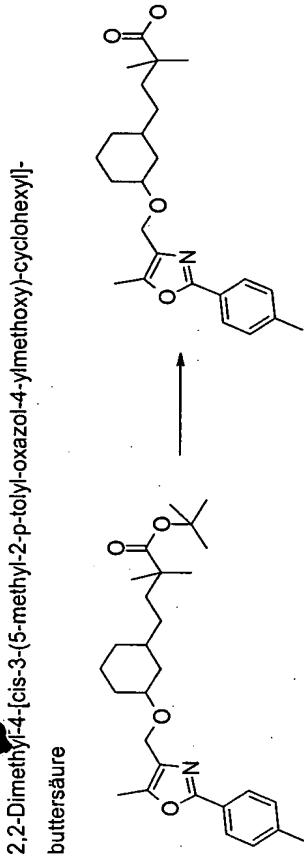
15 werden zusammen mit 850 mg 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(4-methyl-phenyl)-oxazol in 5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 110 mg Natriumhydrid (60%ig in Paraffin) versetzt. Nach 1 Stunde Röhren bei Raumtemperatur wird 100 ml Methanol-tert-butylether zugegeben und das Reaktionsgemisch dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 330 mg 2,2-Dimethyl-4-["cis"-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure-tert-butylester als weißen Feststoff. C28H41NO4 (455.64), MS(ESI): 456 (M+H<sup>+</sup>).

20 Beispiel 87  
3-Methyl-2-[<*cis*-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl>-ethyl]-butyric acid



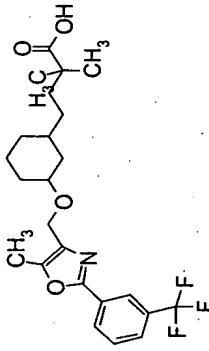
20 Beispiel 87  
3-Methyl-2-[<*cis*-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl>-ethyl]-butyric acid

365 mg 4-(<*cis*-3-Hydroxy-cyclohexyl>)-2,2-dimethyl-buttersäure-tert-butylester werden zusammen mit 850 mg 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(4-methyl-phenyl)-oxazol in 5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 110 mg Natriumhydrid (60%ig in Paraffin) versetzt. Nach 1 Stunde Röhren bei Raumtemperatur wird 100 ml Methanol-tert-butylether zugegeben und das Reaktionsgemisch dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 330 mg 2,2-Dimethyl-4-["cis"-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure-tert-butylester als weißen Feststoff. C28H41NO4 (455.64), MS(ESI): 456 (M+H<sup>+</sup>).



5 300 mg 2,2-Dimethyl-4-["cis"-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure-tert-butylester werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 10 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man röhrt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach. Es werden 200 ml Toluol zugegeben und dann die Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 180 mg 2,2-Dimethyl-4-["cis"-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure-tert-butylester als Öl. C24H33NO4 (399.53), MS(ESI): 400 (M+H<sup>+</sup>).

Beispiel 86  
Analog zu Beispiel 85 wurden aus 4-(<*cis*-3-Hydroxy-cyclohexyl>)-2,2-dimethyl-buttersäure-tert-butylester und 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol 2,2-Dimethyl-4-["3-[5-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-butyric acid erhalten.

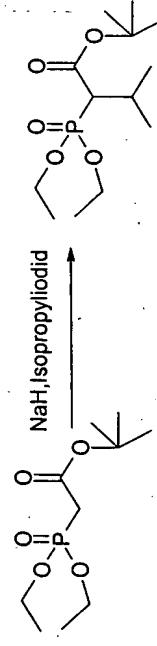


C24H30F3NO4 (453.50), MS(ESI): 454 (M+H<sup>+</sup>).

Beispiel 87

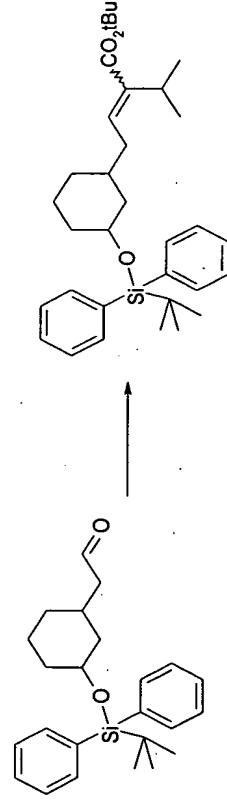
3-Methyl-2-[<*cis*-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl>-ethyl]-butyric acid

## 2-(Diethoxy-phosphoryl)-3-methyl-buttersäure-tert-butylester



- 5 ml tert-Butyl-diethylphosphonoacetat werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C portionsweise mit 820 mg Natriumhydrid (60%ig in Paraffinöl) versetzt. Die Suspension wird 15 Minuten bei 0°C geführt und dann mit 2.4 ml Isopropyliodid versetzt. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 250 ml Ethylacetat zugegeben und das Reaktionsgemisch dreimal mit je 150 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 5:1 gereinigt. Man erhält 4.2 g 2-(Diethoxy-phosphoryl)-3-methyl-buttersäure-tert-butylester als Öl. C13H27O5P (294.33), MS(ESI): 239 (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H<sup>+</sup>), R<sub>f</sub>(n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0.34.

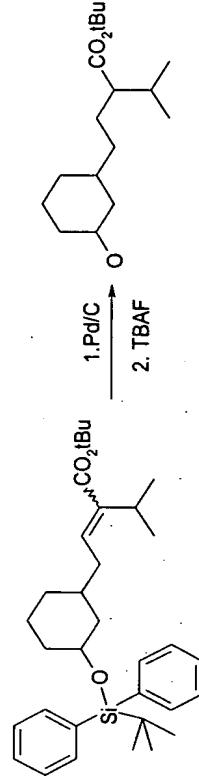
- 15 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-2-isopropyl-buttersäure-tert-butylester



- 770 mg 2-(Diethoxy-phosphoryl)-3-methyl-buttersäure-tert-butylester werden in 10 ml Tetrhydrofuran gelöst und bei -20°C mit 0.73 ml einer 2.7 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Nach 1 Stunde Röhren bei -20°C werden 500 mg [cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde, gelöst in 5 ml Tetrhydrofuran, zugetrofft. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wird 20 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über

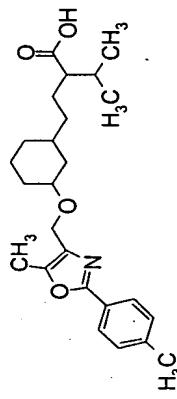
MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 30:1 gereinigt. Man erhält 340 mg 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-2-isopropyl-butyr-2-ensäure-tert-butylester als Öl. C33H48O3Si (520.83), R<sub>f</sub>(n-Heptan:Ethylacetat = 5:1) = 0.70.

## 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-2-isopropyl-buttersäure



- 10 1.5 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-2-isopropyl-butyr-2-ensäure-tert-butylester werden in 30 ml Ethylacetat gelöst und mit 200 mg Perlman's Catalyst versetzt. Es wird 5 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre (5 bar) gerührt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 15 ml Tetrhydrofuran gelöst und mit 3 ml einer 1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrhydrofuran versetzt. Es wird 2 Stunden bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 40:1 = 10:1 gereinigt. Man erhält 400 mg 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-2-isopropyl-buttersäure als Öl. C17H32O3 (284.44), MS(ESI): 211 (M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O), R<sub>f</sub>(n-Heptan:Ethylacetat = 10:1) = 0.15.

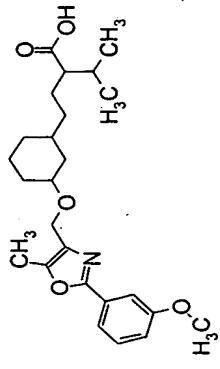
15 Analog zu Beispiel 90 wurde aus 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(4-methyl-phenyl)-oxazol und 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-2-isopropyl-buttersäure 3-Methyl-2-(2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)methoxy]-cyclohexyl)-ethylacetat erhalten.



C25H35NO4 (413.56), MS(ESI): 414 ( $M+H^+$ ).

### Beispiel 88

Analog zu Beispiel 87 wurde aus 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(3-methoxy-phenyl)-oxazol und 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-2-isopropyl-buttersäure 2-(2-[cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]methoxy]-cyclohexyl-ethyl)-3-methyl-buttersäure erhalten.



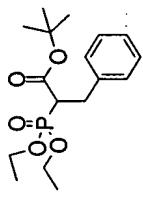
10 C25H35NO5 (429.56), MS(ESI): 430 ( $M+H^+$ ).

### Beispiel 89

2-Benzyl-4-[3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)methoxy]-cyclohexyl-buttersäure

15

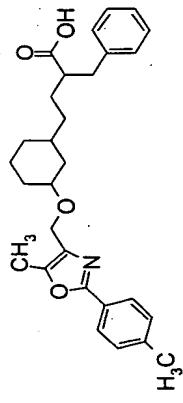
Analog zu Beispiel 90 wurde aus tert-Butyl-diethylphosphonoacetat und Benzylbromid 2-(Diethoxy-phosphoryl)-3-phenyl-propionsäure-tert-butylester erhalten.



20 C17H27O5P (342.38), R<sub>f</sub>(n-Heptan-Ethylacetat = 1:1) = 0.53.

Analog zu Beispiel 88 wurde aus 2-(Diethoxy-phenyl)-3-phenyl-propionsäure-tert-butylester, [cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde und

4-Iodmethyl-5-methyl-2-(4-methyl-phenyl)-oxazol-2-Benzyl-4-[3-(5-methyl-2-p-tolyl)-oxazol-4-yl]methoxy]-cyclohexyl-buttersäure erhalten.



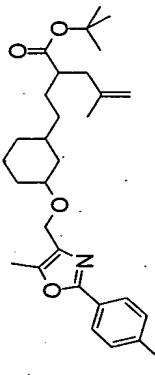
C29H35NO4 (461.61), MS(ESI): 462 ( $M+H^+$ ).

### Beispiel 90

4-Methyl-2-[2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)methoxy]-cyclohexyl]-ethylpentansäure

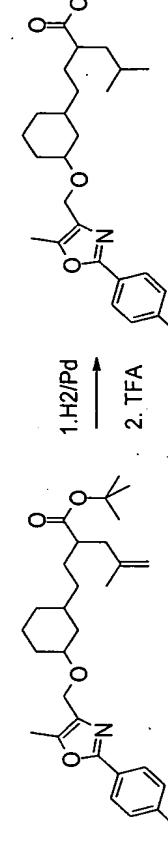
10 C29H35NO4 (461.61), MS(ESI): 462 ( $M+H^+$ ).

Analog zu Beispiel 88 wurde aus 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-buttersäure-tert-butylester, 3-Bromo-2-methyl-propene und 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(4-methyl-phenyl)-oxazol-2-[2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)methoxy]-cyclohexyl]-ethylpentansäure erhalten.



C29H43NO4 (481.68), MS(ESI): 482 ( $M+H^+$ ).

20 4-Methyl-2-[2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)methoxy]-cyclohexyl]-ethylpentansäure



500 mg 4-Methyl-2-[2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)methoxy]-cyclohexyl]-

ethyl)-pent-4-ensäure-tert-butylester werden in 20 ml Ethylacetat gelöst und mit 50 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) versetzt. Es wird 5 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre (5 bar) gerührt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 10 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man röhrt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach. Es werden 100 ml Toluol zugegeben und dann die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt.

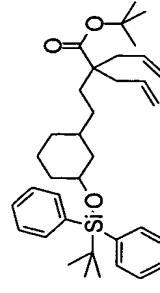
Man erhält 100 mg 4-Methyl-2-[2-(cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl]-pentansäure als Öl. C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub> (427.59), MS(ESI): 428 (M+H<sup>+</sup>).

### Beispiel 91

2-(2-(cis-3-[5-Methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-ethyl)-2-propyl-pentansäure

15

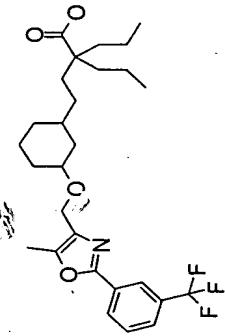
Analog zu Beispiel 88 wurde aus 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-butansäure-tert-butylester und Allylbromid 2-Allyl-2-[2-(3-(tert-butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-ethyl]-pent-4-ensäure-tert-butylester erhalten.



C<sub>36</sub>H<sub>52</sub>O<sub>3</sub>Si (560.90), R(n-Heptan:Ethylacetat = 20:1) = 0.60.

Analog zu Beispiel 90 und Beispiel X wurde aus 2-Allyl-2-[2-[3-(tert-butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-ethyl]-pent-4-ensäure-tert-butylester und 4-iodmethyl-5-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol 2-(2-(cis-3-[5-Methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-ethyl)-2-propyl-pentansäure erhalten.

25



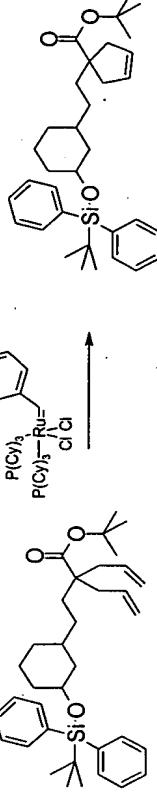
C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> (509.61), MS(ESI): 510 (M+H<sup>+</sup>).

### Beispiel 92

5 1-[2-(cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl]-cyclopentancarbonsäure

10 1-[2-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-ethyl]-cyclopent-3-enecarbonsäure-tert-butylester

15



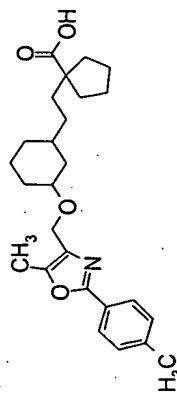
C<sub>36</sub>H<sub>52</sub>O<sub>3</sub>Si (560.90), R(n-Heptan:Ethylacetat = 20:1) = 0.56.

10 2 g 2-Allyl-2-[2-(3-(tert-butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-ethyl]-pent-4-ensäure-tert-butylester werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Man leitet 5 Minuten Argon durch die Lösung hindurch. Dann wird 100 mg Grubbs Katalysator hinzugesetzt. Es wird 2 Stunden bei 40°C gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 40:1 gereinigt. Man erhält 1.4 g 1-[2-(cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-ethyl]-cyclopent-3-enecarbonsäure-tert-butylester als Öl. C<sub>34</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>Si (532.85), R(n-Heptan:Ethylacetat = 20:1) = 0.56.

15 Analog zu Beispiel 88 wurde aus 1-[2-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-ethyl]-cyclopent-3-enecarbonsäure-tert-butylester und 4-iodmethyl-5-methyl-2-(4-methyl-phenyl)-oxazol 1-[2-(cis-3-[5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-ethyl]-cyclopentancarbonsäure erhalten.

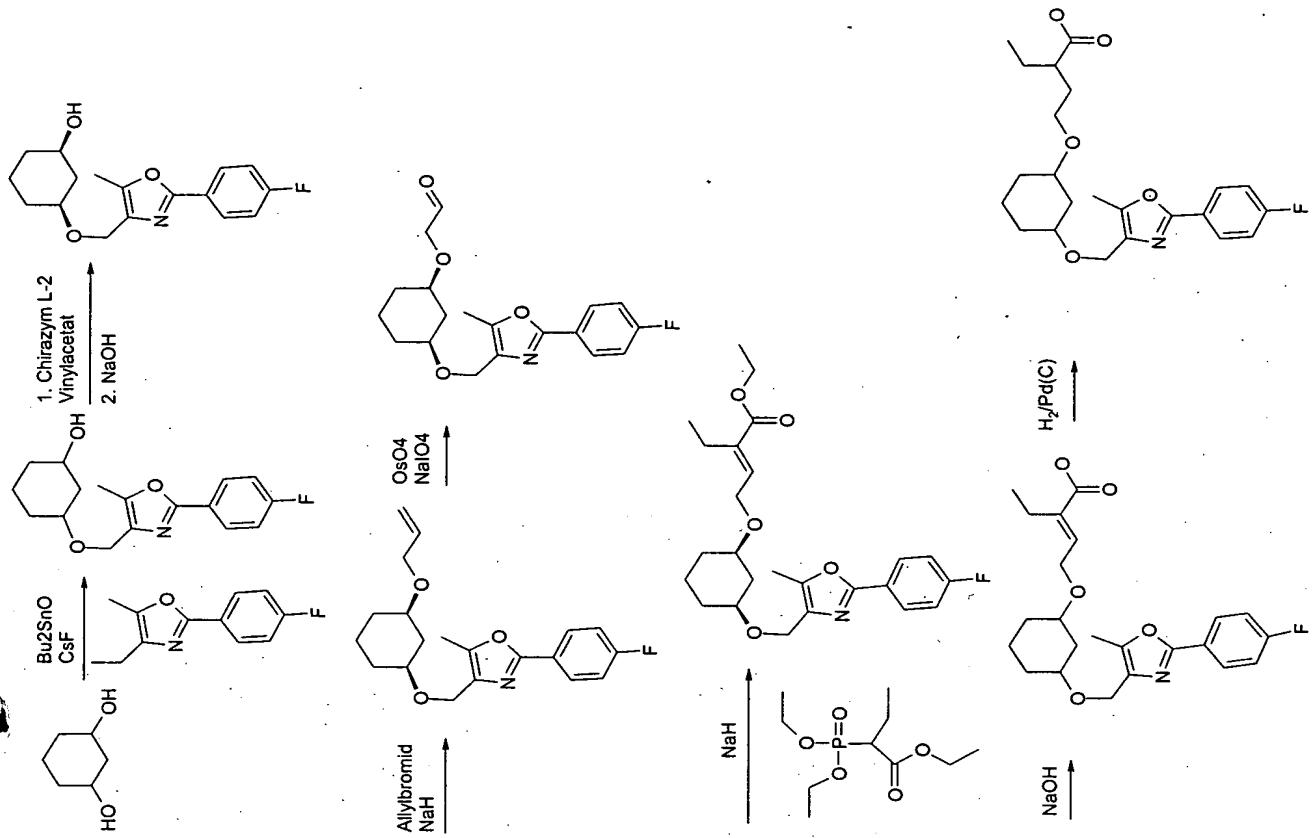
20 Analog zu Beispiel 88 wurde aus 1-[2-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-ethyl]-cyclopent-3-enecarbonsäure-tert-butylester und 4-iodmethyl-5-methyl-2-(4-methyl-phenyl)-oxazol 1-[2-(cis-3-[5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-ethyl]-cyclopentancarbonsäure erhalten.

171

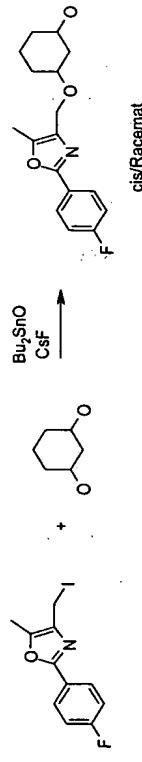
C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub> (425.57), MS(ESI): 426 (M+H<sup>+</sup>).**Beispiel 93**

5  
2-Ethyl-4-((1R,3S)-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy)-butansäure

172



rac-3-(cis-5-Methyl-2-m-toly-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol



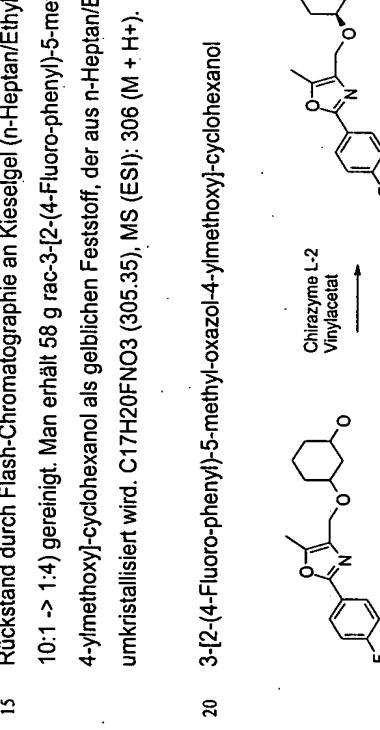
5

21.7 g 1,3-Cyclohexandiol werden mit 30.3 g Dibutylzinnoxid in 450 ml Toluol gelöst und unter Rückfluss am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsvolumen wird während der Reaktionsdauer auf die Hälfte reduziert. Nach 3 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gekühlt und mit 300 ml Dimethylformamid, 29 g 2-(4-Fluoro-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol und 23.5 g Cäsiumfluorid versetzt. Man röhrt 18 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von Ethylacetat verdünnt und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 10:1 > 1:4) gereinigt. Man erhält 58 g rac-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol als gelblichen Feststoff, der aus n-Heptan/Ethylacetat umkristallisiert wird. C17H20FN03 (305.35), MS (ESI): 306 (M + H+).

15 Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 10:1 > 1:4) gereinigt. Man erhält 58 g rac-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol, der aus n-Heptan/Ethylacetat umkristallisiert wird. C17H20FN03 (305.35), MS (ESI): 306 (M + H+).

20 3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol

5



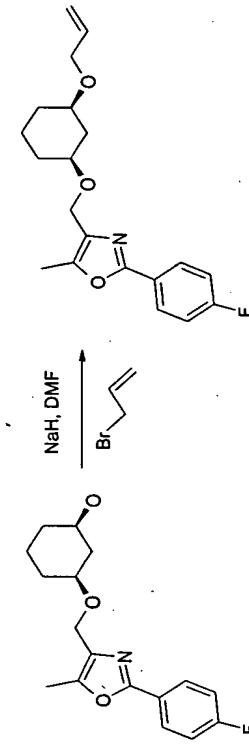
20

25 g rac-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol werden in 320 ml Vinylacetat gelöst und mit 1.3 g Chirazyme L-2 Lyo (Boehringer Mannheim) versetzt. Nach ca. dreistündigem Röhren bei Raumtemperatur (LC-MS Kontrolle auf 40-45% Umsatz) wird das Enzym abfiltriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 3:1) gereinigt. Man erhält 8 g des Acetats als farbloses Öl. C19H22FN04 (347.39), MS (ESI):

5 348 (M + H+). Man nimmt das Acetat in 170 ml Methanol auf und röhrt nach Zugabe von 27 ml 2N NaOH für eine Stunde bei Raumtemperatur. Der größte Teil des Lösungsmittels wird im Vakuum entfernt. Nach Zugabe von je 150 ml Wasser und Ethylacetat, wird die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 6.7 g 3-((1R,3S)-cis-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol als gelblichen Feststoff. C17H20FN03 (305.35), MS (ESI): 306 (M + H+).

20 4-(3-Allyloxy-cyclohexyloxy/methyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol

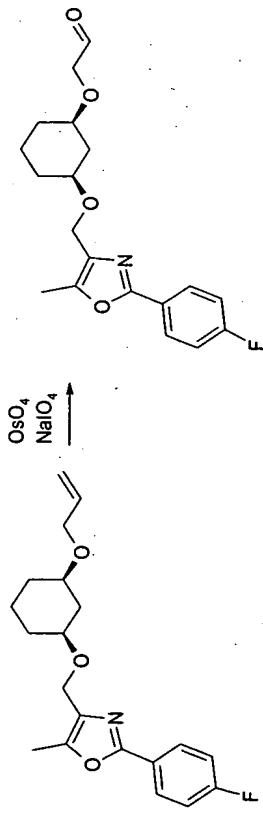
20



25 2 g des 3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0.3 g Natriumhydrid versetzt. Nach 30 Minuten werden 2.4 g Allylbromid zugetropt. Man röhrt 5 Stunden bei Raumtemperatur nach. Dann wird 15 ml 1N HCl zum Reaktionsgemisch gegeben und dreimal mit 15 ml Ethylacetat gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum

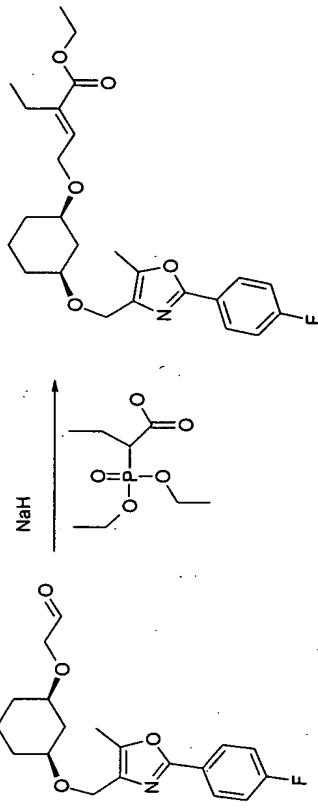
entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 2.4 g 4-(3-Allyloxy)-cyclohexyloxy[methyl]-2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol als gelbliches Öl. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>3</sub> (345.42) MS(ESI): 346 (M+H<sup>+</sup>)

[3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]acetaldehyd

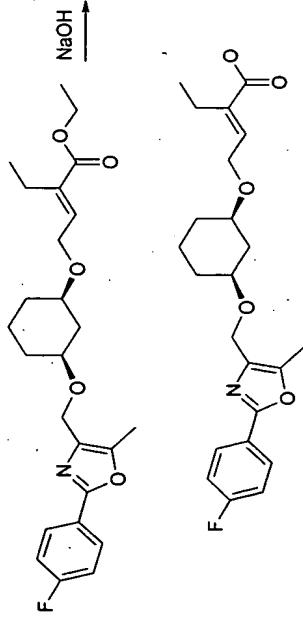


- 5 2.0 g 4-(3-Allyloxy-cyclohexyloxy)methyl]-2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol werden in 50 ml Diethylether gelöst und mit 3.8 g Natriumperiodat, gelöst in 50 ml Wasser versetzt. Man gibt bei 0 °C 1 ml einer Osmiumtetroxid-Lösung (2.5 Gewichts% in tert-Butanol) hinzu und röhrt kräftig bei Raumtemperatur nach. Nach 8 h wird 100 ml Methyl-tert-butylether zugegeben und mit einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel (n-Heptan:Ethylacetat = 1:1 → 1:5) gereinigt. Man erhält 1.4 g des [3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]acetaldehyds als gelbbraunes Öl. C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (343.42), MS(ESI): 344 (M+H<sup>+</sup>), R<sub>f</sub>(n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0.25.

2-Ethyl-4-[(1R,3S)-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy]-but-2-ensäure



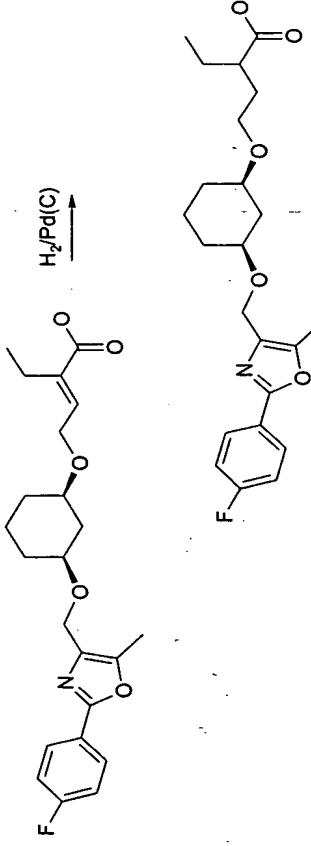
- 5 0.58 g des 2-(Diethoxy-phosphoryl)-butansäureethylesters werden in Tetrahydrofuran (20 ml) gelöst und bei 0 °C mit 0,06 g Natriumhydrid versetzt. Die Suspension wird 30 min. bei 0 °C und 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf –70 °C gekühlt. Nach Zugabe von 0,4 g 2-((1R,3S)-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-yl)methoxy]-cyclohexyloxy)-acetaldehyd (gelöst in 5 ml Tetrahydrofuran) wird 60 min bei –70 °C und anschließend 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 10 ml Wasser versetzt, mit Ethylacetat (3 x 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (10 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch HPLC gereinigt. Man erhält 0,32 g des 2-Ethyl-4-[(1R,3S)-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy]-but-2-ensäureesters C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (445,54) MS(ESI): 446 (M + H<sup>+</sup>)
- 10 2-Ethyl-4-[(1R,3S)-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy]-but-2-ensäure
- 15 20



0,5 g des 2-Ethyl-4-[(1R,3S)-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy]-but-2-ensäureethylesters werden in 5 ml Methanol gelöst und mit 2,5 ml 1N Natrionalauge versetzt. Nach 12 h Röhren bei Raumtemperatur wird mit 3 ml 1N Salzsäure angesäuert und der entstandene Niederschlag in Ethylacetat aufgenommen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand der Esterverseifung 2-Ethyl-4-[(1R,3S)-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy]-but-2-ensäure als 0,45 g weißer Feststoff erhalten.

10  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FNO}_5$  (417,48) MS(ESI): 418 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )

2-Ethyl-4-[(1R,3S)-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy]-butansäure

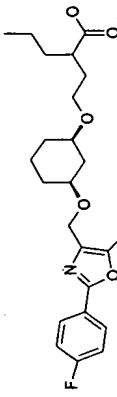


0,3 g der 2-Ethyl-4-[(1R,3S)-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy]-but-2-ensäure wird in einem Lösungsmittelgemisch aus 2 ml

Ethylacetat und 1 ml Methanol gelöst und mit 0,05 g Palladium (10% auf Kohle) versetzt. Anschließend wird 3 h bei 1 bar Wasserstoffdruck hydriert. Nach Filtration vom Palladium wird das Lösungsmittelgemisch im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 0,25 g der 2-Ethyl-4-[(1R,3S)-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-butansäure als weißen Feststoff.  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{FNO}_5$  (419,49), MS(ESI): 420 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )

#### Beispiel 94:

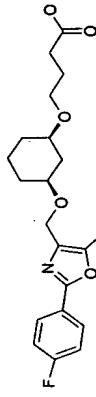
10 Analog zu Beispiel 93 erhält man aus 2-((1R,3S)-[3-(2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-acetaldehyd und 2-(Diethoxy-phosphoryl)-pentansäureethylester 2-Propyl-4-[3-(2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-butansäure.



15  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FNO}_5$  (433,52) MS(ESI): 434 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )

#### Beispiel 95:

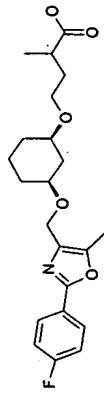
20 Analog zu Beispiel 93 erhält man aus 2-((1R,3S)-[3-(2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-acetaldehyd und 2-(Diethoxyphosphoryl)-essigsäureethylester 4-[3-(2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-butansäure



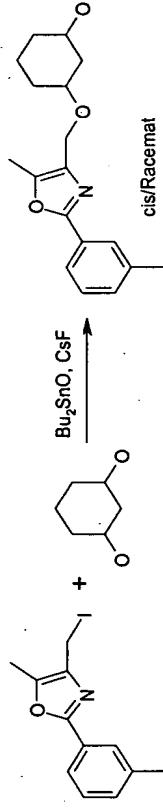
$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FNO}_5$  (391,44) MS(ESI): 392 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )

**Beispiel 96:**

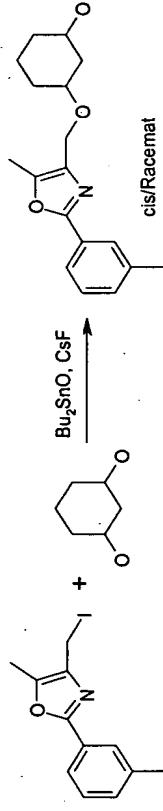
Analog zu Beispiel 93 erhält man aus 2-((1R,3S)-[3-(2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-acetaldehyd und 2-(Diethoxyphosphoryl)-propinsäureethylester 4-[3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy]-2-methyl-butansäure



10 C22H28FNO5 (405,47) MS(ESI): 406 (M + H+)

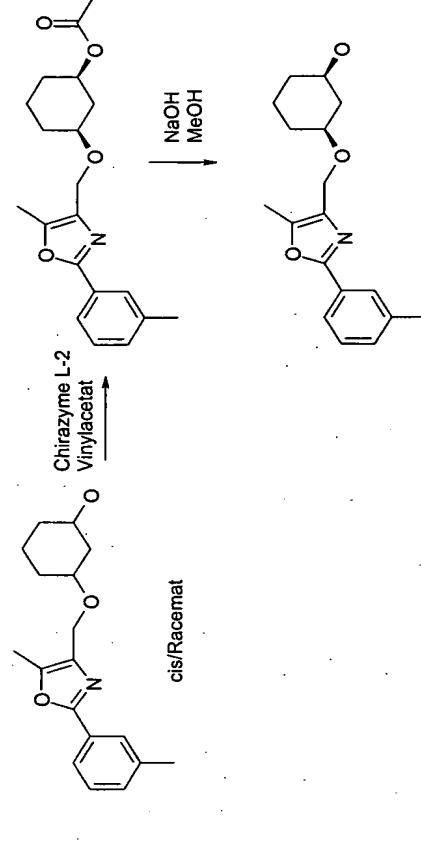
**Beispiel 97:**  
rac-3-(cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol

10 C22H28FNO5 (405,47) MS(ESI): 406 (M + H+)

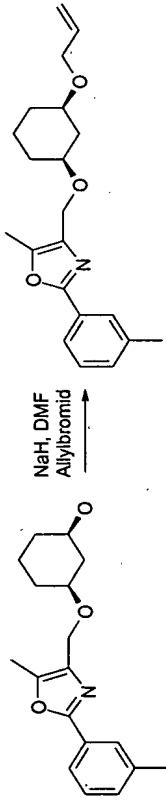
**Beispiel 97:**  
rac-3-(cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol

cyclohexanol als gelblichen Feststoff, der aus n-Heptan/Ethylacetat umkristallisiert wird. C18H23NO3 (301.39), MS (ESI): 302 (M + H+).

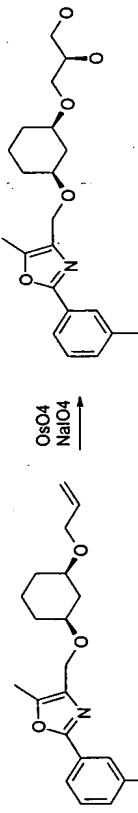
## 3-((1R,3S)-cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol 4



- 25 g 3-(2-methyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol werden in 320 ml Vinylacetat gelöst und mit 1,3 g Chirazyme L-2 Lyo (Boehringer Mannheim) versetzt. Nach ca dreistündigem Rühren bei Raumtemp. (LC-MS Kontrolle auf 40-45% Umsatz) wird das Enzym abfiltriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 3:1) gereinigt. Man erhält 8 g des Acetats 3 als farbloses Öl. C20H25NO4 (343.43), MS (ESI): 344 (M + H+), Man nimmt das Acetat in 170 ml Methanol auf und röhrt nach Zugabe von 27 ml 2N NaOH für eine Stunde bei Raumtemp.. Der größte Teil des Lösungsmittels wird im Vakuum entfernt. Nach Zugabe von je 150 ml Wasser und Ethylacetat, wird die org. Phase mit NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 6,7 g 3-((1R,3S)-cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol als gelblichen Feststoff. C18H23NO3 (301.39), MS (ESI): 302 (M + H+).
- 4-((1R,3S)-3-Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol 5



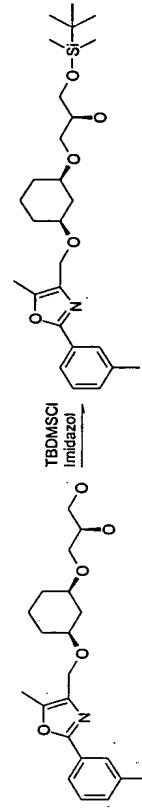
- 5 Zu einer Lösung von 2,2 g 3-((1R,3S)-dis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol in 30 ml Dimethylformamid werden bei Raumtemp. 470 mg 60-proz. Natriumhydrid-Suspension gegeben und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 1,36 ml Allylbromid addiert man röhrt bei 40 °C bis zum vollständigen Umsatz, eventuell werden weiteres Natriumhydrid und Allylbromid zugegeben. Bei vollständigen Umsatz (LC-MS Kontrolle) werden 100 ml Ethylacetat und 150 ml ges NaCl-Lösung zugegeben. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 3:1) gereinigt. Man erhält 2,3 g 4-((1R,3S)-3-Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol 5 als farbloses Öl.  $\text{C}_2\text{H}_2\text{NO}_2 \text{ (341.45), MS (ESI): 342 (M + H^+).$
- 10 2R-(1R',3S')-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propane-1,2-diol
- 15 Zu 2,5 g 2R-(1R',3S')-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propane-1,2-diol in 30 ml Dichlormethan gibt man bei 0°C 500 mg Imidazol, 1,02 g tert.Butyldimethylsilylchlorid und 50 mg Tetrabutylammoniumiodid. Man lässt über 18 h auf Raumtemp. kommen und gießt die Mischung auf Eis. Man extrahiert mit Dichlormethan, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 2:1 → 1:2) gereinigt. Man erhält 2S-(1S',3R')-1-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propan-2-ol als farbloses Öl.  $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{Si} \text{ (489.73), MS (ESI): 490 (M + H^+).$



- 20 Zu 2,8 g 4-((1R,3S)-3-Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol in 9 ml Aceton/Wasser 10:1 gab man bei 0°C 225 mg DABCO, 1,4 g wasserfreies N-Methylmorpholin-N-oxid und 350 µl Osmiumtetroxid 2,5% in tert Butanol. Nach 24 h Rühren bei Raumtemp. gab man 2,4 g Natriummetasulfit zu und verdünnte nach 10 min mit 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Man filtrierte und entfernte das Lösungsmittel im

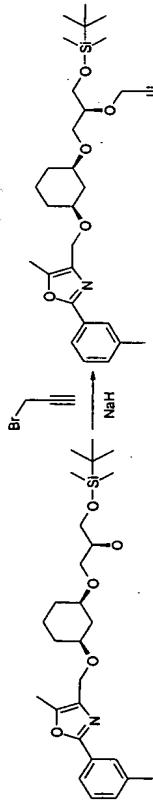
Vakuum. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:3) gereinigt. Man erhält 2,5 g 2R-(1R',3S')-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy)-propan-1,2-diol als farbloses Öl.  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_5 \text{ (375.47), MS (ESI): 376 (M + H^+).$

5 2S-(1S',3R')-1-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propan-2-ol



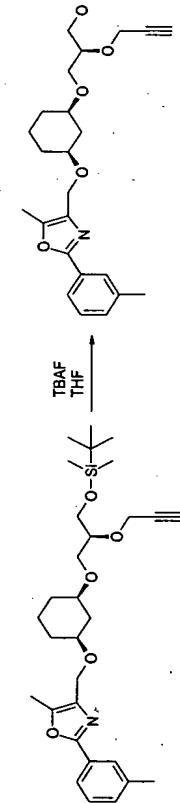
- 10 Zu 2,5 g 2R-(1R',3S')-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propane-1,2-diol in 30 ml Dichlormethan gibt man bei 0°C 500 mg Imidazol, 1,02 g tert.Butyldimethylsilylchlorid und 50 mg Tetrabutylammoniumiodid. Man lässt über 18 h auf Raumtemp. kommen und gießt die Mischung auf Eis. Man extrahiert mit Dichlormethan, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 2:1 → 1:2) gereinigt. Man erhält 2S-(1S',3R')-1-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propan-2-ol als farbloses Öl.  $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{Si} \text{ (489.73), MS (ESI): 490 (M + H^+).$
- 15 2S-(1S',3R')-4-((1R,3S)-3-Allyloxy-cyclohexyloxy)-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol

20 Zu 2,8 g 4-((1R,3S)-3-Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol in 9 ml Aceton/Wasser 10:1 gab man bei 0°C 225 mg DABCO, 1,4 g wasserfreies N-Methylmorpholin-N-oxid und 350 µl Osmiumtetroxid 2,5% in tert Butanol. Nach 24 h Rühren bei Raumtemp. gab man 2,4 g Natriummetasulfit zu und verdünnte nach 10 min mit 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Man filtrierte und entfernte das Lösungsmittel im



Zu 245 mg 2S-(1S',3R')-1-(tert-Butyl-dimethyl-silyl)-propan-2-ol in 3 ml Dimethylformamid gibt man 25 mg 60-proz. Natriumhydrid-Suspension und röhrt 20 min bei Raumtemperatur. Anschließend werden 200 mg Propargylbromid addiert und man röhrt bei Raumtemp bis zum vollständigen Umsatz. Man nimmt in ges. NaCl-Lösung/Ethylacetat auf, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 2S-(1S,3R)4-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2-prop-2-ynyl]-cyclohexyloxymethyl]-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol als farbloses Öl. C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>5</sub>Si (527.78), MS (ESI): 528 (M + H<sup>+</sup>).

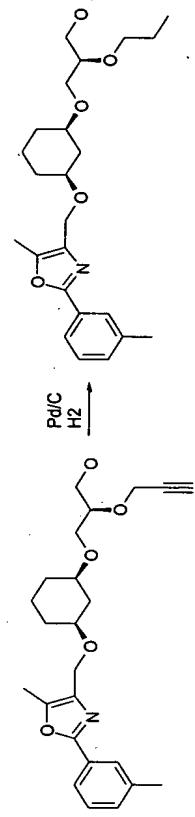
15 (1R',3S')-2R-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxyl]-2-prop-2-ynyl-oxymethyl-2-propoxy-propan-1-ol



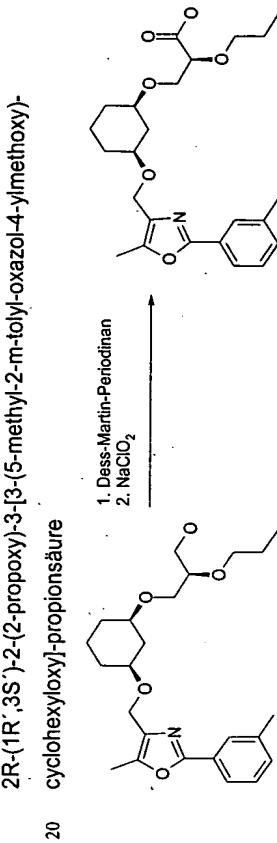
Zu 200 mg 2S-(1S,3R)4-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silyl)-2-prop-2-ynyl]-cyclohexyloxymethyl-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol in 2 ml T Tetrahydrofuran gibt man 2 ml Tetrabutylammoniumfluorid 1M in T Tetrahydrofuran und röhrt 2 h bei Raumtemp. Man nimmt in ges. NaCl-Lösung/Ethylacetat auf und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält (1R',3S')-2R-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-

cyclohexyloxyl]-2-prop-2-ynyl-oxymethyl-2-propoxy-propan-1-ol als farbloses Öl. C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub> (413.53), MS (ESI): 414 (M + H<sup>+</sup>).

2R-(1R',3S')-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxyl]-2-propoxy-propan-1-ol



10 Zum Rohprodukt (1R',3S')-2R-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxyl]-2-propoxy-propan-1-ol gelöst in 20 ml Methanol gibt man 50 mg Pd/C 10% und führt unter 1 bar Wasserstoff für 3 h. Man filtriert vom Katalysator und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 2R-(1R',3S')-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxyl]-2-propoxy-propan-1-ol als farbloses Öl. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub> (417.55), MS (ESI): 418 (M + H<sup>+</sup>).



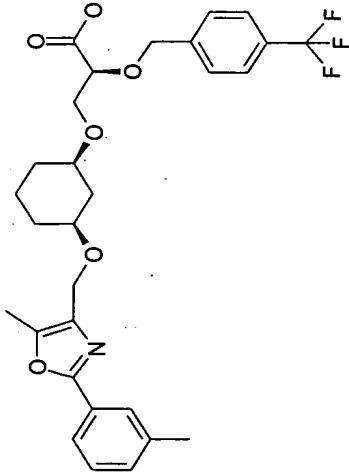
90 mg 2R-(1R',3S')-2-Propoxy-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxyl]-2-propoxy-propan-1-ol werden in 1,5 ml Dichlormethan mit 180 mg Dess-

25 cyclohexyloxyl]-2-propoxy-propan-1-ol werden in 1,5 ml Dichlormethan mit 180 mg Dess-

- Martin-Periodinan versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 41 mg Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> in 3 ml 5 % NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugeseztt und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in 2 ml Acetonitril aufgenommen und mit 1,5 ml 0,65 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Lösung und 48 µl 35 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung versetzt. Bei 0°C werden 30 mg NaClO<sub>2</sub> in 2 ml Wasser über 1 h zugetropft. Die Mischung wird 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung, 10 % HCl und 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugegeben, die Phasen getrennt, die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Reinigung des Rückstandes per HPLC liefert 1,2 mg 2R-(1R',3S')-2-(2-methylpropoxy)-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propinsäure. C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub> (431,53); LCMS (ESI): 432,2 (M<sup>+</sup>).

### Beispiel 98

- 15 2R-(1R',3S')-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-2-(4-trifluoromethyl-benzyl)oxy]-propanäsäure

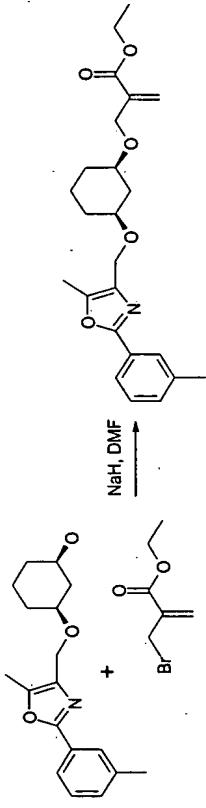


- Analog zu Beispiel 97 erhält man aus 2R-(1R',3S')-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-2-(4-trifluoromethyl-benzyl)oxy]-propan-1-ol 2R-(1R',3S')-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-2-(4-trifluoromethyl-benzyl)oxy]-propinsäure. C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>6</sub> (547,58), MS (ES<sup>+</sup>): 548,40 (M<sup>+</sup>).

- 20 Aus 2S-(1R',3S')-1-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propan-2-ol und 4-Trifluoromethylbenzylbromid erhält man analog zu Beispiel 97 2R-(1R',3S')-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-2-(4-trifluoromethyl-benzyl)oxy]-propan-1-ol mit dem Molekulargewicht 533,59 (C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>), MS (ESI): 534 (M + H<sup>+</sup>).



**Beispiel 99**  
((1R,3S)-2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]acrylsäureethylester



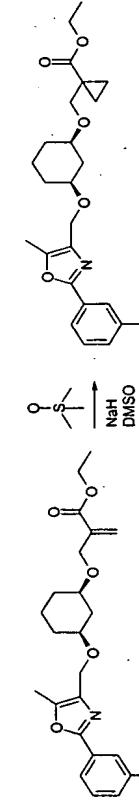
5

Zu einer Lösung von 754 mg 3((1R,3S)-cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol in 10 ml Dimethylformamid/5 ml Tetrahydrofuran werden bei Raumtemp. 200 mg 60-proz. Natriumhydrid-Suspension gegeben und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden bei 0°C 1 g 2-Bromomethyl-acrylsäureethylester addiert und röhrt 2 h bei dieser Temperatur. Es werden 100 ml Ethylacetat und 150 ml ges. NaCl-Lösung zugegeben. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 2:1) gereinigt. Man erhält 1,18 g ((1R,3S)-2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]acrylsäureethylester als farbloses Öl. C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub> (413.52), MS (ESI): 414 (M + H<sup>+</sup>).

10

56 mg ((1R,3S)-1-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclopropancarbonsäureethylester werden in 3 ml Methanol gelöst und mit 0,5 ml 5 N NaOH versetzt und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, säuert mit Trifluoressigsäure an und reinigt den Rückstand durch RP-HPLC. Man erhält ((1R,3S)-1-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]acrylsäureethylester als farbloses Öl. C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub> (399.49), MS (ESI): 400 (M + H<sup>+</sup>).

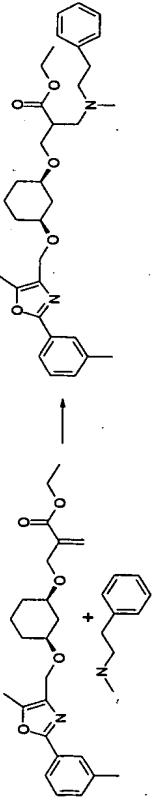
15



20

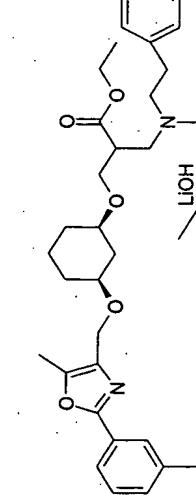
**Beispiel 100**  
2RS-((1R',3S')-2-[(Methyl-phenethyl-amino)-methyl]-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-cyclopropancarbonsäureethylester

25



5 50 mg ((1R,3S)-2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-acrylsäureethylester werden in 5 ml Ethanol gelöst, mit 95 mg N-Methylhomobenzylamin versetzt und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:1 + 3% NEt<sub>3</sub>) gereinigt.  
Man erhält 2RS-((1R',3S')-2-[(Methyl-phenethyl-amino)-methyl]-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl)-oxazol-4-yl-methoxy]-cyclohexyloxy)-propionsäureäthylester als farbloses Öl. C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (548.73), MS (ESI): 549 (M + H<sup>+</sup>).

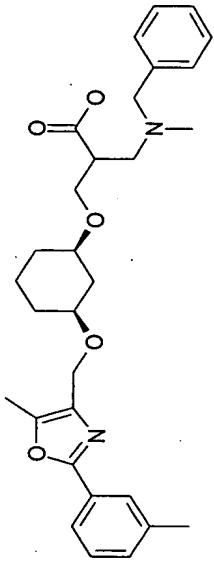
10 ((1R',3S')-2 RS-[(Methyl-phenethyl-amino)-methyl]-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy)-propionsäure



15 Aus ((1R,3S)-2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-acrylsäureethylester und N-Methylbenzylamin erhält man analog zu Beispiel 100 ((1R',3S')-2RS-[(Benzyl-methyl-amino)-methyl]-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy)-propionsäure mit dem Molekulargewicht 506.65 (C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), MS (ESI): 507.20 (M + H<sup>+</sup>).

Raumtemp gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum säuert mit Trifluoressigsäure an und reinigt den Rückstand durch RP-HPLC. Man erhält 2RS-((1R',3S')-[(Methyl-phenethyl-amino)-methyl]-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl)-oxazol-4-yl-methoxy]-cyclohexyloxy)-propionsäure als farbloses Öl. C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (520.67), MS (ESI): 521 (M + H<sup>+</sup>).

### Beispiel 101

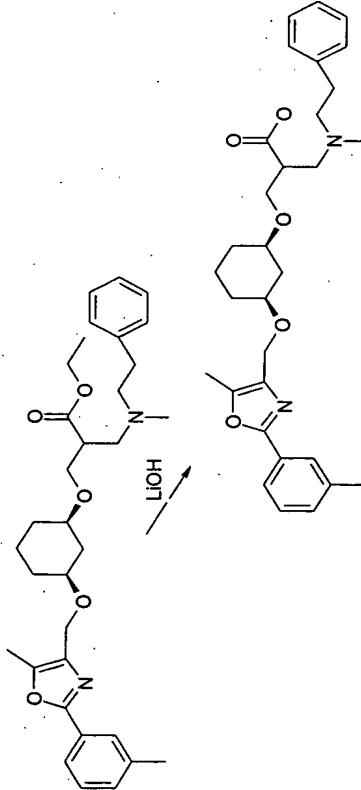


10 ((1R',3S')-2RS-[(Benzyl-methyl-amino)-methyl]-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy)-propionsäure

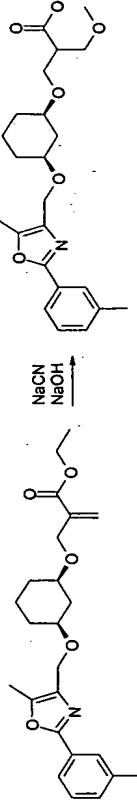
15 Aus ((1R,3S)-2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-acrylsäureethylester und N-Methylbenzylamin erhält man analog zu Beispiel 100 ((1R',3S')-2RS-[(Benzyl-methyl-amino)-methyl]-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy)-propionsäure mit dem Molekulargewicht 506.65 (C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), MS (ESI): 507.20 (M + H<sup>+</sup>).

### Beispiel 102

((1R',3S')-2RS-Methoxymethyl-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy)-propionsäure



20 65 mg 2RS-((1R',3S')-2-[(Methyl-phenethyl-amino)-methyl]-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl)-oxazol-4-yl-methoxy]-cyclohexyloxy)-propionsäureethylester werden in 3 ml Tetrahydrofuran/Methanol 3:1 gelöst und mit 0,6 ml 1 N LiOH versetzt und 6 h bei

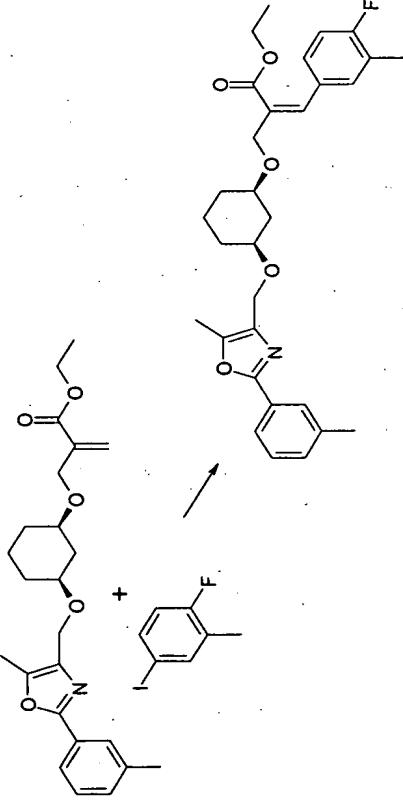


56 mg ((1R,3S)-2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-acrylsäureethylester) werden in 3 ml Methanol gelöst und mit 0,25 ml 2N NaOH versetzt und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, säuert mit Trifluoressigsäure an und reinigt den Rückstand durch RP-HPLC. Man erhält ((1R',3S')-2RS-Methoxymethyl-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propiionsäure als farbloses Öl.  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_6$  (417,51), MS (ESI): 418,15 ( $M + \text{H}^+$ ).

### Beispiel 103

Z-((1R',3S')-3-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-acrylsäureethylester

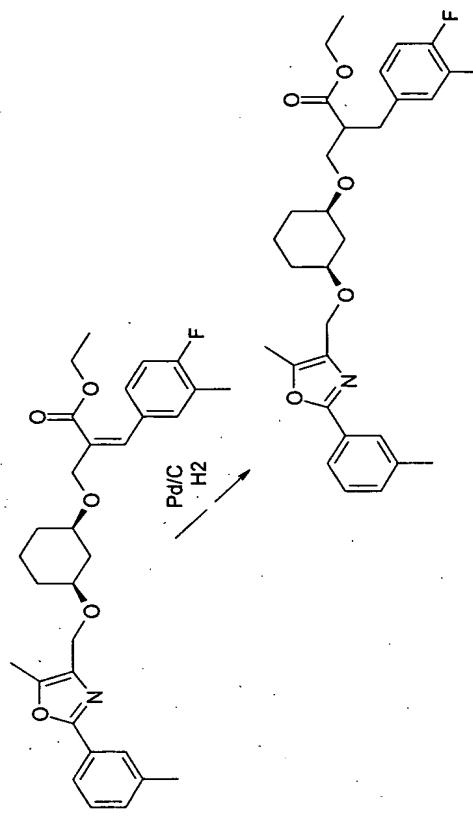
15



220 mg Tetrabutylammoniumchlorid und 332 mg Kaliumcarbonat werden in 4 ml Dimethylformamid suspendiert und 20 min innig gerührt. Man gibt 400 mg des ((1R,3S)-2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-

acrylsäureethylester, 25 mg Triphenylphosphan und 212 mg 4-Fluor-3-methyliodobenzol zu, entgast, belüftet mit Argon und addiert 10 mg Palladiumacetat und 0,2 mol Wasser. Man erhitzt 4 h auf 60°C. Nach dem Erkalten werden 20 ml Ethylacetat und 50 ml ges. NaCl-Lösung zugegeben. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 4:1) gereinigt. Man erhält Z-((1R',3S')-3-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-acrylsäureethylester als farbloses Öl.  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{FNO}_5$  (523,65), MS (ESI): 524 (M + H<sup>+</sup>).

2RS-(4-Fluoro-3-methyl-benzyl)-(1R',3S')-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propionsäureethylester

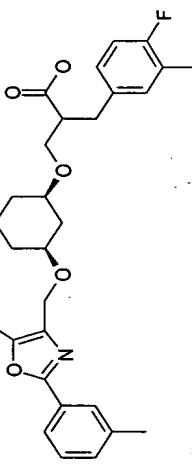
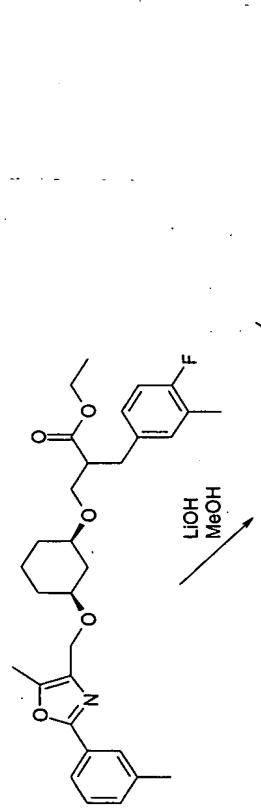


80 mg Z-((1R',3S')-3-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-acrylsäureethylester werden in 15 ml Ethylacetat gelöst und nach Zugabe von 30 mg Pd/C 10% unter 1 bar  $\text{H}_2$  24 h gerührt. Man filtriert vom Katalysator und evaporiert das Lösungsmittel. Man erhält 2RS-(4-Fluoro-3-methyl-benzyl)-(1R',3S')-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-

20 (M + H<sup>+</sup>)].

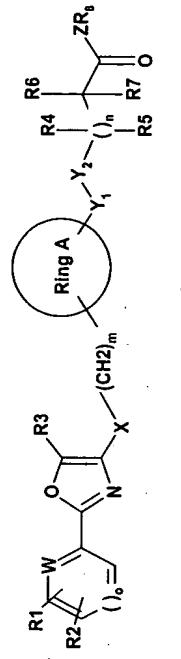
$\gamma$ -methoxy)-cyclohexyl-oxy]-propionsäureethylester als farbloses Öl.  $C_{31}H_{38}FNO_5$  (521.63), MS (ESI): 522 ( $M + H^+$ ).

5 (2RS)-(4-Fluoro-3-methyl-benzyl)-(1R',3S')-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl)-oxazol-4- $\gamma$ -methoxy]-cyclohexyloxy]-propionsäure



Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I



worin bedeuten:

- |  |  |
|--|--|
| <p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> | <p>Ring A (C3-C8)-Cycloalkandiy, (C3-C8)-Cycloalkendiy, wobei in den Cycloalkandiy- oder Cycloalkendiyringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;</p> <p>R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Br, CF3, OCF3, (C1-C6)-Alkyl, O-(C1-C6)-Alkyl, SCF3, SF5, OCF2-CHF2, O-Phenyl, OH, NO2,</p> <p>R3 H, CF3, (C1-C6)-Alkyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, Phenyl;</p> <p>W CH3, falls o = 1;</p> <p>X O, S, falls o = 0;</p> <p>Y1 CO, CH2, Bindung;</p> |
|--|--|
- 1 1. Verbindungen der Formel I
- 10
- 15
- 20
- 25

- 10 70 mg 2RS-(4-Fluoro-3-methyl-benzyl)-(1R',3S')-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl)-oxazol-4- $\gamma$ -methoxy]-propionsäureethylester werden in 3 ml Tetrahydrofuran/Methanol 3:1 gelöst und mit 0,1 ml 1 N LiOH versetzt und 18 h bei Raumtemp gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und säuert mit Trifluoressigsäure an und reinigt den Rückstand durch RP-HPLC. Man erhält 2RS-(4-Fluoro-3-methyl-benzyl)-(1R',3S')-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl)-oxazol-4- $\gamma$ -methoxy]-cyclohexyloxy]-propionsäure als farbloses Öl.  $C_{28}H_{34}FNO_5$  (495.60), MS (ESI): 496.20 ( $M + H^+$ ).
- 15

Y2 CH<sub>2</sub>, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sub>9</sub>;

n 0 – 2;

R4 H, F;

R5 H, F;

R6 H, F, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R7 H, F, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Cyclohexyl, Phenyl, wobei Alkyl und Alkoxy gegebenenfalls substituiert sein können durch: Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> und Phenyl wiederum durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, F oder CF<sub>3</sub>;

R7 und R9 zusammen Pyrrolidin oder Piperidin, falls n = 0;  
R6 und R7 zusammen (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl;

Z O;

R8 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R9 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, Benzyl, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CO-Phenyl, C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, SO<sub>2</sub>-Phenyl, wobei Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, F, Cl.

R10 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R11 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R12 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R13 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

Y1 CH<sub>2</sub>, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sub>9</sub>;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

5 Ring A (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkandiy, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkendiy, wobei in den Cycloalkandiy-oder Cycloalkendiyringen ein Kohlenstoffatom durch

Sauerstoffatom ersetzt sein kann, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in der Alkandiygruppe das C<sub>1</sub>-Kohlenstoffatom durch Sauerstoffatom ersetzt ist.

X (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in der Alkandiygruppe das C<sub>1</sub>-Kohlenstoffatom

10 durch Sauerstoffatom ersetzt ist.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, worin bedeuten

15 Ring A Cyclohexan-1,3-diy

R1 H, F, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R2 H;

20 R3 H, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl;

W CH, falls o = 1;

25 W O, S, falls o = 0;

X CH<sub>2</sub>O

m 0 oder 1;

30 Y1 CO, CH<sub>2</sub>, Bindung;

Y2 CH<sub>2</sub>, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sub>9</sub>;

- n 0-2;
- R4 H;
- R5 H;
- R6 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;
- R7 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Cyclohexyl, Phenyl, wobei Alkyl und Alkoxy gegebenenfalls substituiert sein können durch: Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> und Phenyl wiederum durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Foder CF<sub>3</sub>;
- R7 und R9 zusammen Pyrrolidin, falls n = 0;
- R6 und R7 zusammen (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl;
- Z O;
- R8 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;
- R9 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Benzyl, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CO-Phenyl, C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, SO<sub>2</sub>-Tolyl;
- R10 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;
- R11 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl;
- sowie deren physiologisch verträgliche Säze.
4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.
5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere Wirkstoffe.
6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere Lipid- oder Triglycerid-senkende Wirkstoffe
7. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.
8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Typ II Diabetes.
9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Syndrom X.
10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von gestörter Glucose Toleranz.
11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Essstörungen.

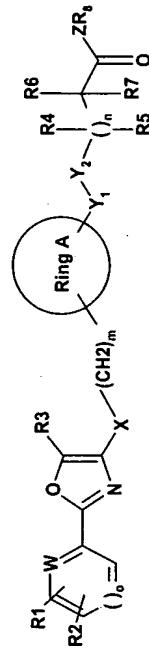
12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Obesitas.
13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Kardiomyopathie.
14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Herzinsuffizienz.
15. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Osteoporose.
16. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Atherosklerose.
17. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Morbus Alzheimer.
18. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Entzündungen.
19. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

Aryl-cycloalkyl substituierte Alkansäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Anwendung als Arzneimittel

5

Die Erfindung betrifft Aryl-cycloalkyl substituierte Alkansäurederivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate..

10 Es werden Verbindungen der Formel I,



worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch  
verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die  
Verbindungen haben Lipid-und/oder Triglycerid-senkende Eigenschaften und  
eignen sich z.B. zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, von Typ II  
Diabetes und von Syndrom X.

15